

L'ÉLECTROPHORÈSE DU SÉRUM DANS LES HÉMOPATHIES MALIGNES

(A propos de 173 observations)

*Travail du Laboratoire d'Hématologie de l'INSTITUT PASTEUR de Lyon
et du Service du Professeur CROIZAT et du Docteur REVOL*

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 4 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond VIEUX

Né le 26 Novembre 1926, à Valence (Drôme).

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

—
1955

L'ÉLECTROPHORÈSE DU SÉRUM
DANS LES HÉMOPATHIES MALIGNES

(A PROPOS DE 173 OBSERVATIONS)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553219_0008

L'ÉLECTROPHORÈSE DU SÉRUM DANS LES HÉMOPATHIES MALIGNES

(A propos de 173 observations)

*Travail du Laboratoire d'Hématologie de l'INSTITUT PASTEUR de Lyon
et du Service du Professeur CROIZAT et du Docteur REVOL*

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 4 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond VIEUX

Né le 26 Novembre 1926, à Valence (Drôme).

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

—
1955

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATÉ

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL
LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOUKIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. KAVAULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique Ophtalmologique	BONNET
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATÉ
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale...	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.	SÉDALLIAN
Clinique chirurgicale orthopédique et infantile....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age..	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologique	MAYOUX
Physiologie	HERMANN
Anatomie Pathologique	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie..	PONTHUS (<i>détaché à Beyrouth</i>)
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire..	EOCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérap., climatologie et écologie sociale.	ELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MAILLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique	LEVAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Chimie analytique Pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVEON
Médecine Légale et Déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique	BANSILLON	Physique biologique	BERGER
-------------------	-----------	--------------------------	--------

Maîtres de Conférences — Agrégés

Parasitologie	ROMAN	Pharmacie galénique et	
Parasitologie	COUDERT	matière médicale	DORCHE
Physiologie	CIER	Anatomie	DUROUX
Physiologie	CHATONNET	Pharmacie et Pharmacol.	CIER A.
Chimie biologique et mé-		Hygiène	BÉNAZET
dicale	CREYSSSEL R.	Anatomie pathologique...	FEROLDI
Bactériologie	BERTOYE A.	Chimie organique et toxi-	
		cologie	PERROT

Agrégés en exercice

Pathologie médicale	GALY	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie médicale	GONIN	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	GUINET	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	PONT	Obstétrique	BURTHIAULT
Pathologie médicale	VIGNON	Oto-Rhino-Laryngologie.	GIGNOUX
Pathologie médicale	REVOL	Dermato-syphiligraphie.	THIERS
Pathologie médicale	TRAEGER	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.	MANSEY	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.	DARGENT	Orthopédie	MARION J.
Pathologie chirurgicale.	GUILLET	Stomatologie	FREIDEL
Pathologie chirurgicale.	MARION P.	Electro-radiologie	PAPILLON
Pathologie chirurgicale.	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale.	JAUBERT DE BEAUJEU	Thérapeutique	X...
Pathologie chirurgicale.	SAUTOT	Maladies infectieuses ...	X...

Chargé des Fonctions d'Agrégé

Médecine légale.....	COLIN
----------------------	-------

Chargés des Fonctions de Maître de conférences — Agrégés

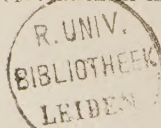
Histologie	DUMONT L.	Physique biologique	MORET
------------------	-----------	--------------------------	-------

Examineurs de la Thèse

M. CROIZAT, *Président* ;

MM. BERTOYE, R. CREYSSSEL et REVOL, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de notre filiale affection. Nous ne leur prouverons jamais assez l'étendue de notre reconnaissance.

A MA SOEUR

Nous lui exprimons ici toute notre affection.

A MON PARRAIN

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

*Nous avons eu la joie de bénéficier
de son enseignement clair et imagé,
tant à la Faculté que dans le Service
d'Hématologie.*

*Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
jury ; nous le prions de trouver ici
l'expression de notre respectueuse
reconnaissance.*

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTOYE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES A LA FACULTÉ

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous avons apprécié la valeur de son enseignement. Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir guidé dans le vaste domaine de la Bactériologie et d'avoir accepté d'être notre juge.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. CREYSSEL

MAÎTRE DE CONFÉRENCES A LA FACULTÉ

Il nous a accueilli avec la plus grande bienveillance dans son laboratoire et a su nous communiquer son enthousiasme pour les études hématologiques et biochimiques. Il a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et ses conseils éclairés nous ont apporté une aide précieuse dans l'élaboration de ce travail. Nous ne saurions assez le remercier.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REVOL

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Il a bien voulu faciliter notre tâche et faire partie de ce jury. Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

Nous leur sommes profondément reconnaissant de l'enseignement magistral qu'ils nous ont donné au cours de nos études.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOREL

Nous lui savons gré de nous avoir initié au domaine complexe de la cytologie.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous préciser le diagnostic de certaines observations.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TROJANI

Nous avons été très touché de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné et sommes particulièrement heureux de pouvoir lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GROULADE

DIRECTEUR DU CENTRE DE TRANSFUSION
DES HÔPITAUX DE GRENOBLE

En reconnaissance de l'aimable accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire et des renseignements techniques qu'il nous a communiqués.

A MADEMOISELLE A. PICHAT

*Sa collaboration avertie a facilité
notre tâche.
Nous l'en. remercions sincèrement.*

A NOS CAMARADES,
LES DOCTEURS CHARVILLAT ET TIZZANI

*Nous avons apprécié leur esprit
d'équipe et les assurons ici de notre
sincère amitié.*

A TOUS CEUX QUI ONT TRAVAILLÉ AVEC NOUS
AU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE

A LA SOEUR MERE ET AUX SOEURS
DU PAVILLON H^{bis}

INTRODUCTION

L'entrée de l'électrophorèse dans le domaine de la biologie clinique, rend actuellement possible le développement d'études systématiques des modifications des protéines plasmatiques dans diverses affections.

Paradoxalement, alors que se développaient les études sur les aspects électrophorétiques des néphropathies, des infections et inflammations, les hémopathies sont restées longtemps peu ou mal étudiées.

Une seule d'entre elles semblait devoir attirer l'attention, le myélome multiple, grâce à l'aspect pathognomonique que présente le plus souvent le tracé électrophorétique dans cette affection.

Dans le présent travail, basé sur les observations recueillies dans le service du Professeur CROIZAT et du Docteur REVOL et au laboratoire d'Hématologie de l'Institut PASTEUR de Lyon, nous avons limité notre étude aux hémopathies malignes en dehors du myélome (ce dernier faisant l'objet d'une thèse parallèle de notre ami CHARVILLAT). Éliminant de ce fait les hémopathies bénignes, nous nous sommes heurté à une difficulté : il est des hémopathies bénignes qui intéressent le système réticulo-endothélial et dont l'étude s'avère nécessaire pour comprendre les anomalies rencontrées dans les cas malins ; leur confrontation mutuelle s'est révélée indispensable, alors que nous avons délibérément écarté tout ce qui concerne les anomalies protéiques dans les anémies nutritionnelles ou par spoliation, dans les syndromes hémolytiques et hémorragiques non secondaires à une hémopathie maligne ou encore dans les anémies d'origine infectieuse ou parasitaire.

Nous avons de même entièrement éliminé de ce travail l'étude encore à peine ébauchée des hémoglobines anormales au cours des hémopathies malignes.

Sans doute convient-il de lier l'étude électrophorétique des hémopathies malignes à la connaissance et à l'interprétation des données sur la biogenèse des protéines sanguines, problème d'ailleurs vivement controversé. De nombreuses preuves ont été néanmoins apportées de l'origine hépatique de la presque totalité de l'albumine, des globulines α et β et du fibrinogène du plasma. Les globulines γ , par contre, semblent bien être produites par des cellules du tissu réticulo-endothélial. Certains estiment que les plasmocytes médullaires jouent là un rôle prédominant, alors que les tenants de la théorie lymphocytaire mettent au premier plan les ganglions lymphatiques. Il semble d'ailleurs que la rate (RANEY et LONDON — 1951) soit très active dans la production des γ -globulines.

La première partie de ce travail sera consacrée à une étude analytique des hémopathies malignes du point de vue électrophorétique en partant de classifications anatomo-cliniques. A cet effet, nous envisagerons plusieurs groupes :

- Réticuloses et granulomatoses.
- Leucoses aiguës.
- Myélomes et syndromes apparentés.
- Lymphomes et syndromes apparentés.

Dans une deuxième partie, nous tenterons un essai de systématisation et d'interprétation des aspects rencontrés.

MÉTHODES D'ÉTUDE

Les recherches que nous avons effectuées sont essentiellement basées sur des tracés électrophorétiques sur papier. Seuls certains cas, dans lesquels semblaient apparaître soit une anomalie de mobilité électrophorétique d'un constituant, soit la presque disparition d'une fraction, ont fait l'objet d'une vérification par électrophorèse libre, l'appareillage utilisé alors étant le FOCAL F. de la Maison STRUBIN et C°.

Tous les autres tracés ont été obtenus par la méthode classique sur papier, avec l'appareillage ELPHOR. On utilise des bandes de papier SCHLEICHER et SCHULL N° 2043 a Mgl. qui sont préalablement plongées dans la solution tampon dont on emplit les bacs électrodes. Cette solution est celle de DURRIM (véronal-véronal sodique) de pH 8,6 et de force ionique 0,1. La tension est réglée à 110 volts pour une durée de 12 heures ou 300 volts pour une migration plus rapide (6 heures). La coloration est réalisée au moyen d'une solution saturée d'Amidoschwartz 10 B dans le méthanol acétique selon la technique originale de GRASSMANN et HANNIG. La décoloration du fond est ensuite obtenue par quatre bains successifs dans un mélange alcool éthylique — acide acétique. Les bandes ayant été rendues translucides par un bain d' α -bromobenzol, l'évaluation photométrique se fait avec l'appareillage ELPHOR qui donne millimètre par millimètre la densité optique des spots. Quant à la décomposition analytique des tracés, elle a été réalisée selon la technique de WIEDEMAN. Après planimétrie, chacune des surfaces partielles est exprimée en pourcentage de la surface totale.

Les taux adoptés pour les diverses fractions sont assez variables suivant les auteurs. Dans les conditions techniques que nous avons adoptées, une étude systématique des normes effectuée dans le laboratoire du Docteur GROULADE (Grenoble) permet de considérer comme normaux les pourcentages suivants :

Protéines totales : 71 ± 4 $A = 56,6 \pm 3,3$ $\alpha_1 = 3,8 \pm 0,7$
 $\alpha_2 = 7,8 \pm 1,3$ $\beta = 12,5 \pm 1,4$ $\gamma = 19 \pm 2,8$

Les résultats complets de cette étude seront exposés dans la thèse de TIZZANI (Lyon 1955).

La méthode employée n'est certes pas exempte de critiques. Il faut tout d'abord considérer que la proportionnalité

entre la concentration du produit coloré et sa densité optique en lumière monochromatique n'est valable, suivant la loi de BEER-LAMBERT, (partie rectiligne de la courbe) qu'entre certaines limites. En effet, si la densité optique de certaines protéines se situe en dehors de cette portion de la courbe, on peut avoir des erreurs assez considérables portant sur les fractions correspondant à un faible pourcentage (α_1 et α_2 -globulines).

De plus l'évaluation des α_1 -globulines sur papier est très douteuse, cette fraction étant le plus souvent mal séparée des albumines. L'analyse du pic des γ -globulines peut être également délicate en raison de son aspect dissymétrique. Enfin, l'électrophorèse sur papier n'indiquant pas les mobilités de chaque fraction, l'identification des diverses protéines risque d'être incertaine, l'un des pics pouvant être dédoublé ou au contraire faire défaut.

Dans ces conditions, nous ne tiendrons compte que des modifications nettes des diagrammes. Nous avons d'ailleurs dû renoncer pour certains tracés de mauvaise qualité à chiffrer les modifications.

Quoiqu'il en soit, nous pensons que la méthode conserve sa valeur et reste susceptible de fournir des indications intéressantes.

Nous avons utilisé pour colorer les lipoprotéines la technique de SWAHN. Une solution de noir cérol dans l'éthanol à 60 % est portée 30 minutes au bain-marie sous réfrigérant à reflux, filtrée à chaud et refiltrée à froid 24 heures plus tard. Après 1 heure 30 à 2 heures de coloration, on procède à la décoloration du fond par passage dans 2 bacs successifs d'éthanol à 50 %. La lecture se fait sans imprégnation préalable au moyen d'une substance huileuse.

En ce qui concerne ce qu'il est convenu d'appeler les glucidogrammes, nous avons employé la coloration par le réactif de SCHIFF après oxydation périodique. Nous n'ignorons pas combien, du point de vue chimique strict, la notion de glucidogramme peut prêter à discussion, diverses substances de nature non glucidique pouvant être colorées par un tel procédé. Nous nous sommes conformé pour les détails techniques aux indications qui nous ont été aimablement fournies par le Docteur GROULADE de Grenoble, que nous tenons à remercier ici.

En dehors de ces déterminations proprement électrophorétiques, certains éléments ont été en outre évalués :

- les protéines totales au moyen de la réaction du Biuret (technique de GORNALL) ;
- le fibrinogène par la méthode pondérale classique ;
- la vitesse de sédimentation.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Etude électrophorétique de la maladie de Hodgkin

I. — MALADIE DE HODGKIN EN DEHORS DES COMPLICATIONS AMYLOIDES

A) Données bibliographiques.

NITSCHÉ et COHEN séparant, en 1947, les fractions protéiques du sérum au moyen de l'alcool méthylique, laissèrent deviner l'intérêt qui devait s'attacher à l'étude de l'électrophorèse dans la maladie de HODGKIN. Ils constatèrent dans cette affection une baisse du taux des albumines que compensait un accroissement des globulines portant essentiellement sur la fraction γ , les protéines totales restant dans des limites normales.

En 1948, MASSE et BISERTE, utilisant la méthode électrophorétique, trouvent dans un cas de granulomatose maligne une élévation importante des γ -globulines. Si BENHAMOU et PUGLIESE signalent eux aussi l'augmentation de cette fraction, qui dans leur statistique atteint un pourcentage moyen de 29,9 %, LENTINI et POLIMENI, par contre, remarquent, à côté d'une élévation des α -globulines, une baisse de la fraction γ .

Sur 10 cas de maladie de Hodgkin, ARENDS met en évidence la diminution de l'albumine, l'élévation des α_1 et α_2 et plus inconstamment des γ -globulines. ANTWEILER, PAGLIARDI, SANGIORGI, FINE, BEYREDER obtiennent des résultats comparables.

En 1948, BROWN, WISEMAN et FRANCE procèdent à une étude électrophorétique de l'ensemble des hémopathies. Ils distinguent dans la granulomatose maligne trois stades d'après l'état clinique et l'évolution. Dans le groupe 1, constitué par des malades présentant un bon état général, peu de signes cliniques et une réponse satisfaisante aux traitements, les seules perturbations constatées sont une légère élévation des α_2 et γ -globulines avec un rapport A/G se maintenant au-dessus de l'unité. Dans le groupe 2, comportant une atteinte plus sévère, l'augmentation des globulines porte surtout sur la fraction γ et le rapport A/G est inférieur à 1. Au troisième stade, qui correspond à la phase terminale, les α -globulines augmentent et parfois aussi les β -globulines.

PETERMANN (8 cas) note une augmentation des γ -globulines lorsque l'état général est conservé et dans les formes les moins graves, un taux normal ou abaissé de cette fraction à une phase avancée de la maladie. Dans un cas présentant une atteinte cutanée avec éosinophilie à 24 %, les α -globulines étaient normales, les γ extraordinairement augmentées. Cet auteur signale également que le plasma des granulomateux peut contenir un taux anormal d'une protéine acide, de pHi inférieur à 4, comprise dans les α et n'apparaissant pas séparée.

Pour ROTTINO (27 observations), l'augmentation des α -globulines serait le fait des formes graves et rapidement évolutives, celle des γ des formes réagissant bien aux traitements.

BEYREDER voit de même les α -globulines s'élever considérablement chez les deux tiers des sujets, parallèlement à la gravité de l'affection.

JUSTIN-BESANÇON, étudiant 12 cas, constate que les protéines totales sont habituellement normales, le rapport A/G étant presque toujours abaissé au-dessous de l'unité. L'albumine est d'autant plus diminuée que l'état général est plus altéré et la maladie à un stade plus évolué, sans que ceci comporte pour autant une valeur pronostique. Les α_1 et surtout les α_2 -globulines sont franchement augmentées, les β sensiblement normales. Les γ -globulines, normales ou modérément élevées, s'effondrent en période de cachexie.

Il faut souligner enfin les remarquables travaux de l'Ecole Italienne. GIGANTE et ses collaborateurs, apportant une étude statistique de 38 cas, déterminent le taux des protéines sériques en valeur absolue, en pourcentage des protéines totales et en pourcentage des globulines totales. Leurs résultats sont les suivants :

— Les protéines totales diminuent progressivement avec l'aggravation de l'affection, mais la décroissance de l'albu-

mine est beaucoup plus nette, l'élévation des globulines compensant dans une certaine mesure la baisse de l'albumine.

— Le rapport A/G est diminué.

— La fraction α_1 s'élève surtout dans les phases avancées de la maladie.

— Les α_2 -globulines augmentent pendant la plus grande partie de l'évolution pour présenter une légère diminution relative au stade terminal.

— Les β -globulines, normales ou faiblement augmentées au début, décroissent légèrement par la suite.

— La fraction γ est augmentée à toutes les périodes en valeur absolue ou en pourcentage des protéines totales, mais non par rapport aux globulines totales.

Pour les auteurs Italiens, les altérations électrophorétiques dépendent des caractéristiques cliniques et de l'évolution, la baisse de l'état général n'intervenant qu'en second lieu. L'anémie, la leucocytose, la neutrophilie, l'éosinophilie, les ganglions, la rate, les diverses localisations enfin ne présentent pas de relation avec les données de l'électrophorèse.

L'influence de la thérapeutique sur le tracé électrophorétique n'a guère été étudiée. PETERMANN note que la moutarde à l'azote n'apporte en elle-même que peu de modifications au diagramme. Quant à MASSE et BISERTE ils relèvent une nette augmentation des γ -globulines sous l'effet de la radiothérapie.

B) Résultats personnels.

Pour établir les perturbations des protéines sériques au cours de la granulomatose maligne, nous avons réuni 46 observations correspondant à des malades ayant été hospitalisés une ou plusieurs fois dans le Service d'Hématologie et ayant été suivis, dans l'intervalle, lors des consultations extérieures.

Dans le tableau suivant, nous avons noté, pour chaque électrophorèse, le sexe et l'âge du malade, l'ancienneté de l'affection et le stade évolutif tel qu'il sera défini plus bas. On lira ensuite le taux des protéines totales et des diverses fractions protéiques, la valeur du fibrinogène lorsque cette détermination a été pratiquée, le taux de la vitesse de sédimentation et enfin de brèves indications biologiques et cliniques.

Nous mettrons à part trois de nos cas qui correspondent à des complications amyloïdes intenses et que nous étudierons plus particulièrement par la suite.

Les 43 observations restantes ont été réparties en 4 groupes correspondant chacun à une étape différente de l'affection. Nous basant sur la classification établie par Mme PETERS et reprise par KUENTZ, nous avons placé dans la *première catégorie* les sujets présentant un bon état général et un minimum de signes cliniques (localisations mono ou pauciganglionnaires). La *deuxième famille* réunit les cas comportant une symptomatologie évidente (adénopathies généralisées) mais une évolutivité générale modérée et une réaction thérapeutique satisfaisante. Un *troisième groupe* comprend les malades dont l'affection a un caractère évolutif prononcé, avec atteinte de l'état général, signes cliniques importants et localisations viscérales. Quant au *stade IV*, il correspond à la phase terminale de la maladie.

Nous avons, d'autre part, distingué les électrophorèses suivant qu'elles ont été pratiquées en période évolutive ou après une thérapeutique efficace. Pour avoir des données valables, nous avons pris en considération un seul tracé pour chaque sujet, dans chaque catégorie. Lorsque plusieurs électrophorèses correspondant à un même groupe avaient été effectuées chez le même malade, nous avons pris la moyenne des résultats.

En procédant de la sorte, nous avons obtenu, sur 35 cas en poussée évolutive, un pourcentage moyen d'albumine de 41,5 % (soit un abaissement de 27 % par rapport au taux de 56,6 % que nous avons considéré comme normal).

Si nous calculons les moyennes correspondant à chaque stade, nous trouvons :

Stade I : 50 %	—	Stade II : 42,4 %
Stade III : 42,1 %	—	Stade IV : 35,1 %

L'albumine est donc nettement abaissée dans la maladie de Hodgkin et cette diminution s'accroît au fur et à mesure que l'affection s'aggrave.

En ce qui concerne les α_1 -globulines, nos résultats sont les suivants : Moyenne des cas en évolution : 7 % (85 % d'augmentation).

Stade I : 4,1 %	—	Stade II : 7,3 %
Stade III : 6,8 %	—	Stade IV : 8,5 %

Ainsi, les globulines α_1 , sensiblement normales à la première période, s'accroissent notablement au stade II et atteignent des taux élevés à la phase terminale.

Les α_2 -globulines nous ont donné une moyenne de 13,9 % pour l'ensemble des cas en évolution, soit une élévation de 78 % par rapport à la normale et pour les divers groupes :

Stade I : 12 % — Stade II : 12,8 %
 Stade III : 15,1 % — Stade IV : 15,8 %

Le taux de ces globulines, nettement accentué dès le premier stade de la maladie, s'élève ensuite progressivement, surtout lors de la troisième période. A la phase ultime, l'augmentation se poursuit, mais elle est relativement moins marquée que celle des globulines α_1 . Ceci est en accord avec les résultats obtenus par GIGANTE et ses collaborateurs.

L'étude des β -globulines nous montre que cette fraction demeure à peu près inchangée au cours de la maladie, avec toutefois une hausse minime au début et une baisse également faible à la période terminale. Moyenne des cas en évolution : 13,3 %.

Stade I : 13 % — Stade II : 13,7 %
 Stade III : 13,7 % — Stade IV : 12,1 %

Les γ -globulines enfin, avec un taux de 24 %, sont modérément augmentées :

Stade I : 21 % — Stade II : 23,7 %
 Stade III : 22,1 % — Stade IV : 28,4 %

L'élévation nous a paru surtout sensible à la dernière période, ce qui est en contradiction avec les résultats de certains auteurs qui voient une chute des γ -globulines à la phase ultime.

Calculant d'autre part, sur l'ensemble des 35 cas en évolution, le nombre d'observations où chaque fraction était élevée, abaissée ou comprise dans des limites normales, nous avons trouvé :

	<i>Elevée</i>	<i>Normale</i>	<i>Abaissée</i>
Albumine	2 cas	5 cas	28 cas
α_1	26 »	6 »	3 »
α_2	31 »	2 »	2 »
β	17 »	9 »	9 »
γ	21 »	10 »	4 »

La fraction albuminique est donc très souvent diminuée et les fractions α_1 et α_2 presque toujours accrues, l'élévation des γ -globulines étant moins constante.

Les protéines totales nous ont paru modérément mais indiscutablement abaissées, soit 62,9 grammes par litre en moyenne, alors que le taux de 71 grammes peut être considéré comme la valeur normale. Aux stades I et II réunis, la moyenne se chiffre à 68,6 ‰ aux deux dernières phases à 60 ‰.

L'influence du traitement sur le tracé électrophorétique nous a semblé digne d'intérêt. Nous avons trouvé, lorsque la thérapeutique était efficace du point de vue des signes cliniques et de l'état général, une amélioration certaine du tracé, les résultats étant dans l'ensemble assez indépendants de la plus ou moins grande évolutivité de la maladie.

C'est ainsi que, chez 15 malades, nous avons obtenu, après traitement, un pourcentage moyen de 51,2 % pour l'albumine, au lieu de 41,5 % en période évolutive, de 4,5 % pour les α_1 (au lieu de 7 %), de 9,9 % pour α_2 (au lieu de 13,9 %) et de 21,5 % pour les γ (au lieu de 24 %). Les β -globulines, qui étaient sensiblement normales, sont peu influencées par la thérapeutique. Quant à la protéinémie totale, elle est ramenée par le traitement à un taux voisin de la normale (71,2 ‰). Nous n'avons pas noté de différence pour ce qui est de la nature de l'agent thérapeutique, qu'il s'agisse de la radiothérapie, de la moutarde à l'azote, de la caryolysine ou de l'actinomycine.

Diagrammes de répartition.

Nous avons tracé le graphique de la répartition des diverses fractions protéiques en ce qui concerne l'ensemble des cas en période de poussée évolutive.

On peut pour cela, dans un premier temps, dresser un tableau de fréquence, dans lequel se trouve inscrit, en regard de chaque valeur de la variable, l'effectif correspondant. Pour établir le graphique lui-même, on porte en abscisses les valeurs de la variable, c'est-à-dire de la fraction protéique étudiée et en ordonnées les fréquences. Il convient au préalable de répartir les effectifs en diverses classes dont l'intervalle dépend du nombre des cas. On considère que ce nombre doit être égal à la racine carrée du nombre des cas recensés. On obtient ainsi une série de rectangles et on peut construire la courbe théorique de distribution en réunissant les sommets de ces rectangles. Il est possible de construire

mathématiquement la courbe de distribution lorsqu'on connaît la valeur moyenne et l'écart type correspondant.

Sur le graphique intéressant l'albumine, il se dégage deux groupes : l'un à albumine basse et qui semble asymétrique, l'autre centré sur les valeurs normales. Après traitement, le diagramme de répartition conserve une dispersion très grande, mais la déviation vers les taux élevés est très nette. Sur le graphique correspondant aux stades I et II réunis, l'albumine présente des valeurs plus élevées que sur celui relatif aux deux dernières périodes.

Nous avons d'autre part établi le diagramme de répartition des taux de l'albumine en valeurs absolues. On retrouve ici deux groupes chez les malades en poussée évolutive, tandis qu'après traitement, le groupe centré sur les valeurs subnormales subsiste seul.

L'étude des α_1 -globulines ne nous révèle pas de différences importantes entre les cas en évolution et ceux vus après traitement, ni entre les premiers et les derniers stades de la maladie.

Le diagramme de répartition des α_2 -globulines en pourcentages des protéines totales évoque, dans les cas en évolution, une courbe Galtonienne et si l'on reconstruit le graphique en plaçant en ordonnées les logarithmes des taux des α_2 -globulines, on obtient une courbe de Gauss. La forme Galtonienne ne se retrouve d'ailleurs pas si l'on considère les valeurs absolues des α_2 -globulines.

On constate d'autre part, la déviation vers les grandes valeurs dans les deux derniers stades de la maladie et au contraire la disparition des taux élevés après traitement.

La courbe des β -globulines est régulière et centrée sur les valeurs normales. Elle reste inchangée après traitement et on ne peut déceler de différence significative entre les divers stades.

Par contre, les γ -globulines, dont la répartition est peu homogène, s'étalent vers les valeurs élevées. Après traitement, la courbe se rapproche du type Gaussien, la moyenne se situant alors au taux de 21,5 % des protéines totales. Les courbes établies en utilisant les valeurs absolues des γ -globulines se superposent assez bien aux diagrammes précédents. Il n'apparaît pas par ailleurs de différence nette entre les diverses périodes de la maladie.

Enfin, les diagrammes des protéines totales montrent, comme pour les albumines, une déviation vers les valeurs élevées après traitement.

Interprétation des résultats.

Nous avons cherché à rapprocher dans nos observations, les valeurs obtenues pour les différentes fractions avec certains symptômes cliniques ou certaines données biologiques relevées chez nos malades.

C'est ainsi que nous nous sommes efforcé d'établir une corrélation entre les fractions globuliniques et le taux du fibrinogène. Ceci nous a semblé intéressant à préciser, car le fibrinogène présente dans la maladie de Hodgkin, une élévation importante et qui est d'autant plus marquée que l'affection est parvenue à un stade plus avancé. Cette question a d'ailleurs fait l'objet récemment d'une thèse lyonnaise (BURLoux — La fibrinémie dans les affections diffuses et chroniques du système réticulo-endothélial — Lyon 1955).

Nous avons constaté qu'il existe, dans le plus grand nombre des cas, une élévation à la fois des α_2 -globulines et du fibrinogène mais une corrélation plus exacte nous paraît douteuse.

Nous avons, d'autre part, essayé de mettre en évidence un rapport entre le degré de l'anémie et les protéines plasmatiques. On peut distinguer à cet effet trois groupes : l'un comprenant les sujets fortement anémiques (taux des hématies inférieur à 2,5 millions par mm³), le second, les malades présentant une anémie de moyenne importance (2,5 à 4 millions) et le dernier, les sujets non anémiés. Si l'on calcule le taux moyen des diverses globulines de chaque famille, on obtient :

— Sujets très anémiques :

$$\alpha_1 : 9,9 \% \quad — \quad \alpha_2 : 21,5 \% \quad — \quad \gamma : 26,1 \%$$

— Sujets moyennement anémiques :

$$\alpha_1 : 7,2 \% \quad — \quad \alpha_2 : 14,2 \% \quad — \quad \gamma : 25,1 \%$$

— Sujets non anémiques :

$$\alpha_1 : 4,8 \% \quad — \quad \alpha_2 : 10,1 \% \quad — \quad \gamma : 22,7 \%$$

On voit ainsi que les formes très anémiques ont des α_1 et des α_2 -globulines très élevées, atteignant des taux doubles de ceux relevés chez les sujets non anémiques. La corrélation est beaucoup moins nette pour ce qui est des γ -globulines et ne peut être prise en considération.

Nous plaçant sur le plan cytologique, nous avons été frappé avec notre maître, M. le Professeur CROIZAT, par la fréquence de la lymphopénie dans la maladie de Hodgkin,

cette chute du taux des lymphocytes étant en relation assez nette avec le degré de gravité de la maladie. Nous avons été ainsi amené à rechercher une corrélation éventuelle entre la lymphopénie et les protéines sanguines chiffrées en valeurs absolues. Considérant que la leucocytose est assez variable, nous avons calculé, pour avoir des données valables, les valeurs absolues des lymphocytes par mm^3 . Nous n'avons trouvé aucune corrélation, même en ce qui concerne les α_2 -globulines.

Nous n'avons pas non plus décelé de rapport évident entre le tracé électrophorétique et la leucocytose sanguine.

Nous référant ensuite à des critères cliniques, nous avons individualisé des formes à splénomégalie considérable. Dans ces observations, les moyennes des α_1 et γ -globulines apparaissent plus élevées que les moyennes correspondantes de l'ensemble des cas en évolution : 9,6 % au lieu de 7 % pour les α_1 -globulines, 26,5 % au lieu de 24 % pour les γ -globulines. Les α_2 -globulines étaient, par contre, moins perturbées : 11,5 % au lieu de 13,9 %.

En ce qui concerne les formes ganglionnaires pures, nous n'avons décelé aucune différence par rapport à l'ensemble des cas en évolution. Aucune influence sur le tracé n'apparaît non plus dans les localisations profondes de la maladie, pulmonaires, médiastinales ou abdominales. Quant à l'atteinte cutanée et à l'éosinophilie qui l'accompagne habituellement, elles ne donnent pas lieu à des tracés originaux.

Désirant préciser la signification pronostique de l'augmentation des α_1 , α_2 et γ -globulines, nous avons réuni dans un même groupe les observations des malades dont l'affection présentait une évolutivité générale faible et nous avons opposé à cette catégorie les formes à très forte évolutivité. Nous avons pris comme principal critère d'évolutivité, la durée plus ou moins grande de la maladie. Les moyennes trouvées ont été les suivantes pour les diverses globulines étudiées :

— Faible évolutivité (cas n^{os} 2, 4, 7, 9, 29, 38, 39, 44) :

α_1 : 5,1 % — α_2 : 8,8 % — γ : 23,7 %

— Forte évolutivité (cas n^{os} 14, 20, 25, 27, 28) :

α_1 : 10,4 % — α_2 : 16 % — γ : 29,7 %

La valeur pronostique de l'augmentation des α -globulines apparaît ainsi clairement et il semble bien que là réside

l'intérêt majeur de l'électrophorèse dans la maladie de Hodgkin, les perturbations constatées sur le tracé témoignant du potentiel évolutif de la maladie plus encore que du stade anatomique.

En ce qui concerne les γ -globulines, nos résultats confirment ceux que nous indiquions précédemment : nous estimons que l'élévation des γ -globulines n'a pas la signification favorable que certains auteurs lui ont attribuée. Nous les avons rencontrées à un taux plus élevé dans les cas évolutifs et à la phase terminale de la maladie, cette augmentation étant toutefois plus modérée et plus inconstante que celle des α_1 et surtout des α_2 -globulines.

LIPIDOGRAMMES.

Nous avons pratiqué un lipidogramme chez 7 malades exempts de complications amyloïdes évidentes : 2 fois le tracé se révéla sensiblement normal alors que dans cinq cas il montra une élévation notable du pourcentage des β -lipoprotéines.

GLUCIDOGRAMMES.

Le glucidogramme effectué chez cinq sujets donna, à côté de deux tracés normaux, deux fois une augmentation des premières fractions « A » et « α_1 » et une fois une élévation du pic des « α_2 -glucoprotéines ».

II. — L'AMYLOIDOSE DANS LA MALADIE DE HODGKIN

A) Données bibliographiques.

L'étude des complications amyloïdes dans les hémopathies malignes s'est surtout centrée sur le myélome multiple dont l'hyperglobulinémie massive semble réaliser de façon presque expérimentale les conditions d'apparition de la maladie amyloïde. Mais, à plusieurs reprises, des publications ont attiré l'attention sur la relative fréquence de la dégénérescence amyloïde dans la maladie de Hodgkin. ROSENBLATT, dans une statistique remontant à 1933, trouve 2 cas sur 139 dans lesquels la maladie de Sternberg est à l'origine d'une amylose généralisée. CROUZON, BERTRAND et LEMAIRE en 1927, FIESSINGER en 1941 apportent chacun un cas. DAHLIN en 1949 trouve deux fois la maladie de Hodgkin à l'origine de l'amylose dans une statistique de 29 observations. Il faut signaler enfin l'importante étude de CERVERA

et PODESTA en 1946 sur l'amylose généralisée dans la maladie de Hodgkin.

Au point de vue électrophorétique, l'amyloïdose se traduit par une augmentation monstrueuse des α_2 -globulines. Pour J.-P. SOULIER, les globulines sont toutes augmentées, ce qui donne un aspect ondulant monotone au tracé. Les β -globulines sont parfois augmentées (BENJAMOU et PUGLIESE). Les protéines totales et l'albumine sont abaissées, le fibrinogène élevé.

B) Résultats personnels.

Nous apportons ici deux observations (n° 18 et 19), dans lesquelles l'amyloïdose s'accompagnait d'une symptomatologie clinique nette et fut confirmée par les données anatomo-pathologiques. Dans un troisième cas (n° 22), l'amyloïdose non vérifiée anatomiquement, apparaît comme biologiquement établie. Dans notre observation n° 1, la transformation amyloïde est cliniquement certaine, dans les cas n°s 15 et 17, cliniquement probable.

OBSERVATION N° 18.

Mme LEF..., âgée de 32 ans, est hospitalisée le 8-12-53 pour une maladie de Hodgkin évoluant depuis 7 ans, une série de poussées évolutives ayant été traitées par la radiothérapie puis les moutardes azotées de 1947 à 1953.

A l'entrée, on se trouve en présence d'une malade subfébrile, très amaigrie, présentant des adénopathies multiples et une splénomégalie, ainsi qu'un œdème des membres inférieurs.

Des examens pratiqués, nous retiendrons les éléments suivants : Le bilan hématologique montre l'existence d'une anémie à 2 millions, normochrome, avec leucocytose à 25.000, polynucléose et lymphopénie. L'adénogramme, s'il indique la présence de cellules de Sternberg typiques, est surtout caractérisé par un envahissement plasmocytaire très important, avec présence d'éléments jeunes plasmoblastiques.

Il faut noter, en outre, l'hyperfibrinémie considérable, à 9 grammes le 8-12-53, 11 grammes le 15-12-53. L'épreuve au Rouge Congo, pratiquée selon la technique classique, montre une fixation de 90 % du colorant.

Après le décès, survenu le 7-1-54, un examen histopathologique des viscères met en évidence une amylose hépatique diffuse extrêmement intense, une dégénérescence amyloïde du rein et de la rate et une infiltration granucomateuse du poulmon.

Il est intéressant, dans un cas aussi typique, d'étudier les résultats de l'électrophorogramme. 2 tracés, à quinze jours d'intervalle, donnèrent des résultats très voisins. Voici celui du 23-12-1953 :

A : 7,5 % α_1 : 6,3 % α_2 : 34,6 % β : 32,5 % γ : 19,1 %

L'effondrement quasi total des albumines s'accompagne d'une élévation modérée des α_1 -globulines et d'un accroissement considérable des fractions α_2 et β , tandis que les γ -globulines restent à un

taux sensiblement normal. Les protéines totales sont basses, à 28-29, lors de plusieurs examens successifs.

L'étude électrophorétique des urines, après dialyse, a fourni un tracé évoquant un sérum normal, avec cependant une certaine élévation des α_1 -globulines :

A : 48,6 % α_1 : 22,4 % α_2 : 8 % β : 12,6 % γ : 8,4 %

OBSERVATION N° 19.

Mme BARR..., 57 ans, est hospitalisée en Décembre 1950, pour une anémie accompagnée d'un syndrome pluriganglionnaire, le début de l'affection remontant à 1948.

Les bilans pratiqués à l'entrée montrent une anémie de moyenne importance qui s'accompagne d'une leucocytose nette avec polynucléose et lymphopénie. La vitesse de sédimentation est très élevée, à 65-70 %.

Il existe par ailleurs, une albuminurie à 1-2 grammes par litre.

Deux faits vont marquer l'évolution :

- l'apparition progressive d'une hépatomégalie ;
- l'élévation régulière du taux de l'albumine urinaire qui atteindra 10 grammes par litre en 1954.

On pense alors à la possibilité d'une amylose que vont confirmer les bilans pratiqués :

1° L'épreuve au Rouge Congo montre une fixation de 80 % du colorant.

2° L'exploration rénale déceale une atteinte profonde de cet organe.

3° La ponction biopsie du foie montre que la moitié du parenchyme est étouffée par la substance amyloïde et qu'il existe de plus une stéatose discrète.

4° Enfin, une hypertrophie cardiaque notable et un abaissement des stéroïdes laissent suspecter une atteinte amyloïde du cœur et des surrénales.

L'Actinomycine C ne peut empêcher l'évolution fatale.

Les données électrophorétiques sont consignées dans le tableau général. Rappelons le tracé le plus évocateur, celui du 1-2-54 :

A : 18,4 % α_1 : 11,3 % α_2 : 21 % β : 16,3 % γ : 33 %

Comme dans le cas précédent, l'albumine est extrêmement basse et les α -globulines considérablement augmentées. Par contre, les β -globulines sont ici presque normales, alors que les γ se trouvent notablement accrues. Protéines totales : 60 grammes par litre. — Fibrinogène : 6,5 grammes par litre.

L'électrophorèse des urines montre un aspect beaucoup plus voisin de celui d'un sang normal que ne l'est celui du tracé sérique :

A : 30,4 % α_1 : 11 % α_2 : 13 % β : 15,2 % γ : 30,4 %

OBSERVATION N° 1.

M. BOUR... est hospitalisé en 1946 pour une granulomatose maligne avec albuminurie à 11 grammes et une hypoprotéïnémie à 57 grammes. Rapport A/G = 0,42. Décès rapide.

Nous ne possédons malheureusement pas de tracé électrophorétique dans ce cas ancien.

OBSERVATION N° 15.

Mme CACH..., 18 ans, entre dans le service en Février 1952 pour une maladie de Hodgkin confirmée par biopsie.

Un an après (Août 1953), récidence. On note alors une albuminurie à 5 grammes et un œdème des deux chevilles.

Le Rouge Congo est fixé dans la proportion de 45 %.

Gros : 2,5 — Mac Lagan : 13 — Hanger : + + + — Cholestérol : 2,60.

Sous l'influence du traitement, tandis que s'affirme l'amélioration clinique, on voit disparaître l'albuminurie et la fixation du Rouge Congo tombe à 30 %.

En Août 1955, une nouvelle poussée évolutive coïncide avec une grossesse, alors que les signes probables d'amylose antérieurement constatés semblent en nette régression.

Différentes électrophorèses ont été pratiquées chez cette malade.

a) Les premiers tracés, datant d'Août 1953, au moment du syndrome albumineux et œdémateux, montrent une très forte élévation des α_2 -globulines, évoquant une amyloïdose au début, cependant que l'albumine est à un taux très bas et les γ -globulines notablement augmentées. Les protéines urinaires sont constituées essentiellement à l'électrophorèse par de la sérum albumine (74 %).

b) En période d'amélioration (Avril 1954), les α_2 -globulines ont diminué sans pour autant être revenues à la normale, et l'albumine a augmenté. Les γ -globulines restent à un niveau élevé.

c) L'électrophorèse datant d'Août 1955, au moment de la dernière poussée évolutive, indique une nouvelle montée des α_2 -globulines, le taux des β supérieur à la normale correspondant à l'état de gestation.

Il fut pratiqué également à cette date un lipidogramme qui révèle la présence quasi exclusive de lipoprotéines β rapides, correspondant à l'élévation des α_2 et β -globulines du protéinogramme.

Enfin, il est intéressant de signaler l'aspect du glucidogramme qui est caractérisé par l'élévation importante du pic des « α_2 -glucoprotéines ».

OBSERVATION N° 17.

Mme CHANR..., 27 ans, est hospitalisée en Octobre 1951 pour une granulomatose maligne que confirme l'examen biopsique. Apparition en 1952 d'une albuminurie qui atteint progressivement 4 grammes, accompagnée d'œdèmes.

En Mars 1954, poussée évolutive avec albuminurie, œdème et hypoprotéinémie. Fribrinogène : 7,3 — Rouge Congo : 60 %.

En Mars 1955, nouvelle poussée suivie d'une régression partielle par Caryolysine et Cortisone.

L'évolution du protéinogramme peut se résumer de la façon suivante :

a) Au cours de la poussée de Mars 1954, importante hypoprotéinémie à 49 gr., avec notable élévation des α_1 et α_2 -globulines.

b) A l'amélioration thérapeutique clinique correspond une modification du diagramme, consistant en une baisse des α_1 et α_2 et une augmentation des γ -globulines.

c) En Mars 1955, baisse de l'albumine, montée des α_2 et γ -globulines.

OBSERVATION N° 22.

Mme BERR.... Le début de l'affection remonte à Décembre 1949. Ce n'est qu'en Août 1954 qu'apparaît une nouvelle poussée évolutive importante accompagnée d'une anémie très fortement hypochrome avec éosinophilie et plasmocytose médullaire. La tolérance clinique demeure assez bonne malgré un tableau biologique d'amyloïdose progressive : Albuminurie atteignant successivement 7, puis 16 et 19 grammes par litre, Cholestérol à 3,65 grammes par litre, Protéines totales à 50-60.

Les protéinogrammes effectués montrent :

a) En pleine poussée, en Août 1954, une très forte élévation des α_1 et α_2 -globulines qui atteignent respectivement 12,6 et 23,6 % des protéines totales, alors que l'albumine est très abaissée à 20,1 %.

b) En Septembre, lors d'une amélioration passagère sous l'effet de la Caryolysine, les α -globulines régressent notablement et l'albumine remonte à 40 %.

c) Par la suite, on assistera à une remontée des α_2 -globulines qui atteindront des taux considérables (58,2 %), alors que les γ -globulines auront tendance à s'abaisser au-dessous de la normale.

Les lipidogrammes pratiqués en Avril et Juillet 1955, montrent, à côté du pic considérable des β -lipoprotéines, une fraction α en proportion minime, tandis qu'un glucidogramme datant du 27 Septembre 1955 indique une notable accentuation du pic des « α_2 -glucoprotéines ».

Une série d'électrophorèses effectuées sur les urines après dialyse montre une forte prédominance des albumines. Sur certains tracés, on trouve un pic nettement accusé de β -globulines et sur les derniers diagrammes, les γ -globulines apparaissent. Ceci indique bien l'accentuation progressive des lésions, les glomérules rénaux laissant passer des molécules de plus en plus volumineuses.

Si nous faisons le bilan général de nos observations d'amylose certaine ou probable, nous constatons :

1. Une baisse notable de la protéinémie atteignant parfois des taux très faibles (28 % dans l'observation n° 18).
2. Une élévation fréquente mais inconstante des α_1 -globulines.
3. Une augmentation monstrueuse et constante des α_2 -globulines.
4. Des β -globulines le plus souvent à la limite supérieure de la normale, mais atteignant dans quelques cas des taux importants (32,5 % dans l'observation n° 18 -- 27,5 % sur un tracé dans le cas n° 22).

5. Des γ -globulines très variables.
6. Les lipidogrammes indiquent la présence presque exclusive de la fraction β rapide, qui correspond sur le protéinogramme aux α_2 et β -globulines.
7. Le glucidogramme se caractérise par l'augmentation importante de la fraction correspondant aux α_2 -globulines.
8. Enfin, la protéinurie, souvent élevée, a une constitution parfois assez proche de celle du sérum normal avec une nette prédominance de l'albumine et une tendance à l'augmentation des fractions globuliniques lorsque l'amyloïdose s'accroît.

En somme, on a l'impression que dans un certain nombre de cas, le tableau électrophorétique de la maladie de Hodgkin traduit une évolution progressive vers l'amyloïdose. Il est d'ailleurs possible que les états de préamyloïdose soient plus fréquents qu'on ne croit dans la granulomatose maligne. L'électrophorèse du sérum (protéinogramme, lipidogramme, glucidogramme) et l'étude des protéines urinaires pourraient contribuer puissamment à les détecter.

TABLEAU I

N°	Sexe	Age	Ancienneté	Stade	PT	A	α_1	α_2	β	γ
1	M	47	2 a	IV	57	—	—	—	—	—
2	M	18	2 a	II	—	62,8	6,3	5,4	7,6	17,9
3	F	61	5 a	III	55	36	8,4	3,4	22,7	29,5
			6 a	III	61	53,6	2	14,6	11,9	17,8
			6 a 1 m	III	64	61,6	—	7	9,5	21,8
4	F	18	1 a	II	69	30	10,7	15,4	17,8	26,2
5	F	28	8 m	I	—	37	8,3	12,8	10,9	31
6	M	53	—	III	60	25	10,7	14	15,5	34,8
7	F	61	3 a 9 m	II	—	39,2	9,2	9	9,3	33,4
			3 a 11 m	II	—	36,3	6,7	17,7	17,7	21,7
8	F	23	1 a 9 m	II	—	50	7	9,7	16	17,3
			1 a 11 m	II	—	49,5	7,7	10,7	10,7	21,4
9	F	26	5 m	II	—	40,4	5	9,3	15,6	29,7
			10 m	II	75	45,6	5,2	7,3	11	30,8
10	M	68	4 a 4 m	II	—	47,1	6,3	9,5	13,2	23,9
			5 a	II	—	54,6	3,1	9,3	11,2	21,6
11	M	24	1 m	II	—	29,4	12,9	15,4	14,9	27,4
12	F	31	3 a	III	51	33	12,7	14,3	19,8	20,2
			3 a	III	—	45,9	9	6,2	16,7	22,4
13	F	33	10 m	III	—	28,1	9,1	18,5	16,7	27,6
			1 a 1 m		57	44,5	5,7	11,3	15,3	23,2
			1 a 7 m		72	50,2	3,9	11,2	12,3	22,4
14	F	43	3 m	II	—	27,6	6,8	14,6	14,6	36,4
			6 m	III	—	22,9	13	24,3	18,1	21,7
15	F	18	1 a 6 m	III	—	34	0,9	18,1	15,7	27,1
			1 a 7 m		57	24,6	4,4	21	15,6	34,4
			2 a 3 m		—	40	5,2	11,6	13,5	29,7
			3 a 6 m		63	41,9	3,4	13,6	18,9	22,2
16	M	40	5 a	IV	74	31	8,4	18,5	16,3	25,8
17	F	27	3 a	III	—	26,5	11,6	18	14,9	29
			3 a 2 m		—	27,7	8	16,7	15,2	32,2
			3 a 4 m		64	33,2	6,6	12,6	13,6	34
			3 a 6 m		80	39,4	3,3	9,7	12,2	35,4
			4 a		67	29,2	5,4	12,6	13,8	40
18	F	32	7 a		28	5,3	8,4	31	29,6	25,7
			7 a		—	7,5	6,3	34,6	32,5	19,1
19	F	67	6 a		60	18,4	11,3	21	16,3	33
			6 a		—	22,6	10,1	15,1	12,6	39,6
20	F	30	11 m	II	—	28,5	10	25	7,5	29
			1 a 1 m		—	37,8	6,9	13,1	12,1	30,1
			2 a		—	51,4	2,4	12,8	7,3	26,1
21	—	—	—		—	29,6	8,1	19,7	11	31,4

<i>Fibr.</i>	<i>VS</i>	<i>Divers</i>	<i>Clinique</i>
—	—	Albuminurie à 11	Amylose probable — Décès rapide
—	15		Peu évolutif — Ni foie, ni rate — RX
4	40	Albuminurie intermittente	
6,5	35	RC = 30 PSP altérée	Poussée hématologique Après RX
7,2	25	Plasmocytose médullaire	Atteinte pleuropulmonaire
8,8	60		Atteinte pulmonaire
—	—		Hodgkin non certain — Hépatite
7	45		Atteinte pulm. et médiast. Après actinomycine
—	—		
5,6	15		Atteinte pulm. et médiast. Après actinomycine
—	40		Après caryolysine
—	—		
4,7	40		
—	—	Eosinophilie (33)	Après traitement — Réticulodermie
—	—		Bon état général
8	60		Atteinte médiastinale
7,4	55	Anémie intense — RC = 30	Etat assez grave
8,7	25		Après actinomycine
3,8	15		Compression médiastinale
5	10		Après cortisone, caryolysine
3,3	25		
8,2	47	Anémie	Hodgkin non certain Très évolutif
—	—		
—	—	Albuminurie à 5	Syndrome œdémateux
—	50	RC = 45	
4,3	10	RC = 30	Après traitement
—	65	RC = 30	Poussée évolut. — Grossesse
6,1	65	Anémie	Pas d'hépatosplénomégalie
—	50	RC = 60 — Albuminurie: 4	Poussée évolutive — Œdème
—	—	Anémie	
—	—	RC = 34	Après caryolysine
7,3	—		
—	—		
—	—	RC = 36	Nouvelle poussée
9	20	RC=90 — Albuminurie: 15	Etat grave
—	—	Anémie	
11	—	Plasmocytose ganglionnaire	Phase terminale — Amylose
—	60	RC=80 — Albuminurie: 10	Phase terminale — Amylose
6,7	—		
9,3	71	RC = 20	Forme hépatosplénomégali- que, évolutive
—	—		Après caryolysine et RX
—	—		
—	—		

TABLEAU I (suite)

N°	Sexe	Age	Ancienneté	Stade	PT	A	α_1	α_2	β	γ
22	F	23	4 a 8 m		—	20,1	12,6	23,6	11,6	26,2
			4 a 9 m		78	40	5,5	12	15,3	27,2
			5 a 2 m		60	39,5	6,5	23	12,5	18,5
			5 a 4 m		52	22,8	4,6	31,3	27,5	13,8
					—	26,7	—	58,2	11,5	3,5
					—	26,1	2,8	39,7	19,2	12,2
			5 a 5 m		—	45,6	—	27,2	17,6	9,6
			5 a 7 m		67	18,6	2,2	47,8	21,5	10
23	M	—	—	III	—	33,4	5,6	13,9	11,7	35,4
			1 a	IV	44	39,8	12,5	23,8	6,8	17
24	M	33	1 a	II	—	44	5,1	10,9	14,8	25,2
25	M	58	2 a 1 m	IV	54	30,2	15,5	16,7	14,3	23,6
26	F	44	3 a	III	—	32,9	10,8	16,2	8,3	31,6
			3 a 7 m		65	33,4	8,9	20	13,3	24,5
			3 a 9 m		61	26,9	12,1	17,6	10,4	33
			3 a 9 m		51	38,1	8,3	21,5	9,5	22,7
27	M	23	1 m	IV	—	40,9	6,3	20,9	11	20,9
28	F	24	3 m	II	70	65,2	2,9	4,3	17,4	10,2
29	M	30	3 a 4 m	IV	61	34	7,2	11,4	10	37,3
30	M	56	5 a	II	70	48,4	6,4	10,7	13	21,4
31	M	26	2 m	II	73	30,6	6,1	10,9	17,5	34,9
			3 m		65	55	4,5	10,1	12,3	17,9
32	F	23	3 a 10 m	IV	61	38,2	4,8	8,4	11,6	36,7
33	F	43	3 a	II	63	42,7	4,2	8,4	19,8	25
			3 a 3 m		—	54	1,1	12,5	12,5	19,8
			3 a 4 m		63	52,7	3,5	10,5	10,5	19
			3 a 4 m		65	46,1	2,6	11,3	11,3	24,3
			3 a 9 m		62	69,6	—	9,8	9,8	12,3
34					33	32,5	6,8	10,4	14,6	35,7
35	F	34	4 m	I	59	46,2	4,3	12,8	14,2	24,6
36	F	23	3 m	I	—	46,1	4,6	17,9	14,9	16,5
37	F	25	2 a 8 m	III	65	54,1	5,1	10,2	10,6	20
			3 a		63	49,2	3,5	10	14,8	22,5
38	M	44	7 a	II	68	62	1,4	4,2	21,1	11,3
39	F	27	3 a 1 m	II	80	61	4	4,9	13	17,1
			3 a 4 m		73	57,3	4,5	10,1	10,1	18
40	F	15	2 m	I	63	58,8	2	11,1	15	13,1
			5 m		67	73,2	1,7	8,6	9,5	7
41	F	28	8 a	III	—	43	6,1	9,8	13	27
42	M	68	7 m	I	75	46,6	0,6	8,7	10,5	33,6
			8 m		70	69,2	—	9,5	9,5	11,8
43	F	35	4 a 6 m	III	67	61,5	2,6	9,7	10,5	15,8
44	F	23	9 a	III	67	53,3	3,2	11,3	9,7	22,5
45	F	37	7 a	III	54	60,5	3,4	7,5	13	15,6
46	F	34	7 m	III	63	57,8	10,1	13,5	10,5	8,2

MALADIE DE HODGKIN

<i>Fibr.</i>	<i>VS</i>	<i>Divers</i>	<i>Clinique</i>
5	—	RC = 25 — Anémie très hypochrome	Poussée évolutive
—	—		Après caryolysine
—	—		
—	—	Albuminurie : 10	Amylose
—	—	Albuminurie : 16	
—	—	Albuminurie : 19	
—	—	Albuminurie : 17,5	
—	—		
—	—		
—	48	RC = 60 — Cytolog. malin	Tumeur costale — Polyadénopathie
—	70	Anémie	Etat grave — Signes import.
—	60	Anémie intense	Forme très évolutive, hépatosplénomégaly
7,2	75		Baisse de l'état général
8	—	Anémie	Ictère par rétention
6	—	Anémie intense	
—	62	Plasmocytose médullaire	Type très malin — Décès
3	10		Type peu évolutif
11,1	62		Stade terminal
6	10		Localisat. osseuse primitive
—	—	Eosinophilie	Atteinte médiastinale
—	—		
6,5	30		Evolutif — Poussée terminale
3	12	RC = 20	Forme monogangl. — Exérèse
—	—		Fièvre
5,6	25		Fièvre
—	—		Fièvre
—	—		
7,1	55		Ganglions médiastinaux
8	60		
8	40	RC = 40	Lésions musculocutanées multiples
—	—		
—	15		Forme très peu évolutive
—	25		
6,5	35	Eosinophilie	Poussée avec atteinte pulmon.
—	36		Ganglion médiastinal
—	—		
5	15		Ganglion médiastinal
—	18	Eosinophilie	Prurit intense
—	18		
—	—	RC = 15	Peu évolutif — Prurit
—	48		
—	20	Eosinophilie	
5,4	—	Anémie	Atteintes médiastinale, pulmonaire — Ganglions abdomin. — Rein G. énorme



Les réticulopathies malignes

Nous avons été amené à grouper ici plusieurs affections qui présentent entre elles certains caractères communs et qui, par leur évolution, se rapprochent de la granulomatose maligne. Elles s'opposent par contre assez nettement au groupe des leucoses et à celui des lymphoses.

A) Données bibliographiques.

Les données de la littérature sont ici assez restreintes. chaque publication ne concernant en général qu'une ou deux observations.

a) Dans le réticulosarcome, BROWN d'une part, BENHAMOU et PUGLIESE d'autre part, signalent une augmentation des α et des γ -globulines. Ces derniers auteurs notent de plus l'existence d'une fraction X plus rapide que l'albumine.

BROCH trouve un tracé normal, ANTONINI et PIVA une baisse de l'albumine associée à une élévation des α -globulines, tandis que pour POLI les protéines totales et les globulines totales sont légèrement élevées.

Dans une étude portant sur 5 observations, GIGANTE et ses collaborateurs mettent en évidence une diminution de la protéinémie, de l'albumine et du rapport A/G, une élévation des fractions α_1 , α_2 et γ et quatre fois sur cinq une baisse des β -globulines.

b) Dans le lymphosarcome, ARENDS, étudiant le sérum de 13 cas, rapporte que l'albumine est le plus souvent abaissée. Les γ -globulines étaient augmentées chez 7 sujets, alors qu'un autre présentait une agammaglobulinémie.

BENYREDER et RETTEMBACHER, considérant quatre malades à une phase avancée de leur affection, décèlent une baisse des protéines totales, de l'albumine et du rapport A/G, ainsi

qu'un accroissement des γ -globulines. Chez deux de ces malades, qui avaient également des β -globulines augmentées, les ganglions contenaient de grandes cellules lymphoïdes basophiles.

BENHAMOU et PUGLIESE ne relatent rien de caractéristique en dehors des modifications habituelles en période de cachexie. SHEDLOVSKY et SCUDDER trouvent une élévation des α et des γ -globulines, WUHRMANN et WUNDERLY une augmentation du fibrinogène.

Enfin, GIGANTE et ses collaborateurs, étudiant 7 cas, signalent une baisse des protéines totales, de l'albumine et du rapport A/G et une élévation des globulines totales. Les fractions α_1 et α_2 sont souvent accrues, surtout à une période avancée de la maladie et lorsque l'état général est altéré. Les β -globulines sont toujours plus ou moins diminuées et les γ inconstamment élevées.

c) Dans la réticulose maligne, BENHAMOU et PUGLIESE mettent en évidence une baisse progressive de l'albumine et un accroissement des γ -globulines.

B) Résultats personnels.

Nous étudierons ensemble les diverses réticulopathies malignes dont nous apportons une série de 22 cas. Nos observations se répartissent de la façon suivante : 9 réticuloses malignes, 3 réticulosarcomes, 3 lymphosarcomes (dont un lymphocytosarcome), 5 réticulolymphosarcomes et 2 réticuloplasmocytosarcomes.

Ces affections présentent d'étroites parentés en ce qui concerne l'aspect clinique et l'évolution générale de la maladie. On connaît d'ailleurs les difficultés que comporte leur diagnostic cytologique, la ponction ganglionnaire orientant souvent vers le réticulosarcome alors que les données de l'anatomie pathologique sont en faveur du lymphosarcome. Mais surtout, sur le plan qui nous occupe ici, l'aspect électrophorétique du sérum, nous n'avons pu trouver de différence très nette entre chacune de ces affections. Signalons toutefois que les réticuloses malignes et les réticulosarcomes présentent volontiers une hypergammaglobulinémie qui ne se rencontre que rarement dans les lymphosarcomes.

Les taux moyens obtenus pour chaque fraction protéique sont les suivants :

- Albumine assez sensiblement abaissée : 49,5 %.
- α_1 -globulines à la limite supérieure de la normale : 4,7 %.

- α_2 -globulines moyennement augmentées : 10,9 %.
- β -globulines normales : 11,8 %.
- γ -globulines légèrement accrues : 22,9 %.

Le fibrinogène présente un taux peu perturbé : 4,6 grammes par litre. Quant à la protéinémie totale, elle n'est dans l'ensemble que modérément abaissée : 62,2 grammes par litre.

Si l'on désire classer les réticulopathies malignes d'après les données du protéinogramme, on est amené à distinguer 3 classes.

a) Dans le premier groupe, se placent cinq sujets présentant un tracé électrophorétique voisin de la normale. Il s'agissait, dans chacun de ces cas, de malades en période d'amélioration post-thérapeutique.

b) La deuxième catégorie, de beaucoup la plus importante, rassemble 14 observations, parmi lesquelles 4 réticuloses malignes (n^{os} 3, 4, 5 et 7), 2 réticulosarcomes (n^{os} 1 et 2), 2 lymphosarcomes (n^{os} 2 et 3), 5 réticulolymphosarcomes et 1 réticuloplasmocytosarcome (n^o 2). Elle s'individualise sur le plan électrophorétique par la nette augmentation des α_2 -globulines, à laquelle s'associe dans quelques cas un accroissement de la fraction α_1 . Les γ -globulines sont normales, sauf chez 3 malades où nous les avons trouvées nettement abaissées.

Au point de vue clinique, ces formes comportent une séméiologie importante, avec un mauvais état général et une évolution rapide. Dans plusieurs cas, il s'agissait de formes particulièrement malignes, aboutissant à la mort en quelques mois ou quelques semaines. D'autres fois, l'électrophorèse correspondait à la phase terminale de généralisation, avec polyadénopathies et éventuellement envahissement leucosique du sang périphérique. La chute du taux des γ -globulines et, dans un cas, la baisse associée des β -globulines nous ont paru assombrir encore le pronostic. Il semble que l'effondrement des γ -globulines puisse être ici rapproché de la généralisation de la maladie au système lymphoïde. Dans une observation (Réticulolymphosarcome n^o 1), on pouvait en outre attribuer ces perturbations à une paraplégie due à des phénomènes de compression et peut-être à un début d'amyloïdose.

c) Notre troisième groupe rassemble trois sujets présentant des taux très élevés des γ -globulines avec baisse concomitante du taux des autres fractions globuliniques. Il s'agit de deux cas de réticulose maligne (n^{os} 6 et 8) et d'un réticu-

leplasmocytosarcome (n° 1). L'une des réticuloses malignes (n° 6) a pris au début le masque d'une anémie aplastique, la série rouge étant atteinte isolément. Ultérieurement, la moelle présenta un aspect de réticulose et, à la phase terminale, l'apparition d'une hépatomégalie coïncida avec un envahissement leucosique du sang périphérique. Chez ce malade, polytransfusé, ayant présenté des accidents transfusionnels graves, avec anurie, il semble qu'on puisse lier l'élévation des γ -globulines au développement d'une cirrhose pigmentaire. La ponction biopsie du foie montra en effet l'association d'une sclérose hépatique et d'une infiltration pigmentaire de ce viscère. Notons aussi la présence dans le sérum d'autoanticorps incomplets chauds.

Si la première électrophorèse, pratiquée au début de la maladie, ne montrait qu'une élévation modérée des γ -globulines, le tracé obtenu 1 an plus tard, à la phase terminale de transformation en réticulose, indiqua par contre un accroissement énorme de cette fraction, sans caractère myélomatoux, le clocher étant très étalé.

Les tests de floculation étaient positifs : Mac Lagan : 17 — Gros : 1.

Un tel cas se rattache au groupe des hémopathies malignes compliquées de cirrhose hépatique récemment individualisé par MM. H. FRAISSE, P. MOREL et M. GIRARD. La présence d'une hépatomégalie importante, la preuve apportée par la ponction biopsie du foie de l'existence d'une cirrhose pigmentaire, la notion d'un ictère au début de la maladie semblent bien en faveur de ce point de vue. Soulignons qu'une origine éthylique du processus cirrhotique pouvait être ici écartée.

Interprétation des résultats.

Si nous considérons l'évolution chez un même sujet du tracé électrophorétique, nous constatons une nette tendance à l'augmentation des α_2 et parfois des α_1 -globulines, au fur et à mesure que l'affection s'aggrave.

C'est ainsi que dans un de nos cas de réticulosarcome (n° 1), le diagramme obtenu au début de l'évolution indiquait une élévation notable des γ -globulines, alors que par la suite, on assista à une élévation des α_1 et des α_2 -globulines.

Chez un malade atteint de réticulolymphosarcome (n° 1), une première électrophorèse, pratiquée en période de paralysie, indiqua une nette élévation des α_2 -globulines :

$$A = 35 \quad \alpha_1 = 4,1 \quad \alpha_2 = 17,6 \quad \beta = 19,5 \quad \gamma = 23,8$$

Après régression de la paraplégie, les α_2 -globulines baissent tandis que les γ -globulines s'élevèrent notablement :

$$A = 39,3 \quad \alpha_1 = 2,9 \quad \alpha_2 = 8,7 \quad \beta = 15 \quad \gamma = 34,1$$

Au cours d'une récive, les α_2 s'accroissent à nouveau :

$$A = 58,1 \quad \alpha_1 = 1,8 \quad \alpha_2 = 13,4 \quad \beta = 8,9 \quad \gamma = 17,8$$

et à la phase terminale, le tracé présentait une nette élévation des α_1 et surtout des α_2 -globulines, les fractions β et γ tendant au contraire à s'abaisser :

$$A = 43,1 \quad \alpha_1 = 11,4 \quad \alpha_2 = 27,6 \quad \beta = 7,3 \quad \gamma = 10,6$$

En vue de rechercher une corrélation éventuelle entre la plasmocytose médullaire et le diagramme électrophorétique, nous avons considéré un groupe de 5 observations présentant une plasmocytose notable au niveau de la moelle et dans un cas également dans le sang périphérique. Il s'agit des deux cas de réticuloplasmocytosarcome, d'un réticulosarcome (n° 1) et de deux réticuloses malignes (n°s 1 et 3). Nous avons trouvé chez 4 de ces malades une augmentation des γ -globulines, notamment dans un réticuloplasmocytosarcome (n° 1) où le pourcentage de cette fraction globulinique atteignait 43,6 %. Par contre, dans la seconde observation de réticuloplasmocytosarcome (n° 2), les γ -globulines étaient au taux sensiblement normal de 19,8 %.

LIPIDOGRAMMES.

Sur les 4 lipidogrammes effectués, l'un nous a donné des pourcentages normaux, tandis que dans les 3 autres cas, les β -lipoprotéines étaient nettement augmentées.

GLUCIDOGRAMMES.

Chez 3 malades, nous avons décelé une augmentation des deux premières fractions et tout particulièrement de la fraction « α_1 ». Dans l'un de ces cas, les « α_2 » étaient également accrues.

Etude comparative des réticuloses bénignes.

Nous considérerons enfin, à titre comparatif, quelques tracés électrophorétiques provenant de malades atteints de réticuloses bénignes diverses.

Nous avons notamment établi le protéinogramme de 2 sujets présentant une mononucléose infectieuse : nous avons retrouvé chez eux la classique et importante augmentation du pic des γ -globulines. Le lipidogramme pratiqué chez l'un d'eux se révélait normal, tandis que le glucidogramme indiquait un accroissement des 2 premières fractions.

Chez 2 sujets atteints d'une maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMAN, nous avons également remarqué une élévation des γ -globulines. Il en a été de même dans une observation de KALA-AZAR où la fraction γ atteignait 50,7 % des protéines totales. Ces constatations ne font d'ailleurs que confirmer des faits déjà bien établis.

Sur un diagramme relatif à une « maladie des griffes du chat », on ne pouvait relever qu'une hausse légère des γ -globulines. Dans 2 cas de toxoplasmose et dans une réticulose d'origine tuberculeuse, les perturbations portaient à la fois sur les α_1 , les α_2 et les γ -globulines, chacune de ces fractions présentant un pourcentage augmenté.

Enfin, nous avons noté une élévation des α_2 -globulines et, dans une moindre mesure, de la fraction α_1 chez un sujet atteint de dyslipopidose du type HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

Nous voyons donc que, si la plupart des réticulopathies malignes se caractérisent par une élévation des α_2 -globulines, ce sont les γ -globulines qui sont généralement accrues dans les réticuloses bénignes. Peut-être pourrait-on trouver là, dans les cas douteux, un élément d'orientation diagnostique.

TABLEAU II

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
RETICULOSES MALIGNES										
1	M	33	2 a	63	46,6	5,6	7,1	12	28,7	Polyadénopathie — Moelle pauvre — Sérologie très positive — Bon état général
2	M	57	2 m	—	49,5	6	7,6	11,4	25,5	
3	F	56	—	42	37	12,2	18	16	13,8	Polyadénopathie — Cancer du sein opéré
4	M	28	6 a	65	40,8	3,3	11,6	11,6	32,5	Réticulose maligne — Paludisme — Tuberculose pulmonaire
5	F	64	4 m	59	63,5	3,4	9,3	8,5	15,3	Evolution très maligne
6	M	71	1 a	3 m	30,7	3,2	5,4	6,1	54,3	Début par anémie aplastique — Terminaison de type leucosique — Cirrhose pigmentaire
7				—	45,2	5,7	11,4	18,8	18,8	
8	F	35	5 m	—	48,1	1,8	1,8	5	43,2	
9	M	68	2 m	56	62,5	4,8	12,5	9,6	10,6	Réticulose maligne ou Histiocytosarcome
RETICULOSARCOMES										
1	F	63	3 m	73	51,5	2,8	11	10,3	24,4	Réticulosarcome ganglionnaire
			6 m	49	45,1	4,4	8,8	13,3	28,2	
			15 j	53	56,6	6,2	7,1	13,3	16,8	
2	F	64	8 a	55	40,7	9	16,4	13	20,9	Polyadénopathie — Phase terminale
3	F	51	3 m	—	45,4	2,6	10,7	15,9	25,4	
LYMPHOSARCOMES										
1	F	52	2 m	65	63,2	1,7	6,3	11,8	17	Métastase pulmonaire
2	F	6	10 m	60	56,2	3,8	17,7	13	9,6	F. généralisée — Evolution rapide
3	M	68	3 a	68	59,2	—	8,7	17,2	14,8	Lymphocytosarcome — Polyadénopathie
			3 a	68	52,2	2,6	13	11,6	20,6	

TABLEAU II (suite)

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
RETICULOLYMPHOSARCOMES										
1	F	15	2 m	—	35	4,1	17,6	19,5	23,8	Réticulolymphosarcome ou Sympathoblastome — Paraplégie
			1 a 3 m	74	39,3	2,9	8,7	15	34,1	Après régression de la Paraplégie
			1 a 9 m	—	58,1	1,8	13,4	8,9	17,8	Récidive
			2 a 3 m	59	43,1	11,4	27,6	7,3	10,6	Phase terminale — Paraplégie
2	F	34	2 a 10 m	65	47	6,1	12,8	13,4	20,8	Réticulolymphosarcome à début O.R.L. — Récidive périrénale
3	F	73	4 m	60	61,4	2,1	10,1	10,8	15,6	
4	F	75	8 m	67	60	4,5	12,8	11,3	11,3	Réticulolymphosarcome — Récidive gangliosplénique d'un sarcome ganglionnaire opéré 1 an auparavant
			11 m	52	57,2	6,4	20,7	9,3	6,4	Poussée de généralisation avec leucoblastose sanguine
5	M	46	3 m	—	38	8	19	19	16	Réticulolymphosarcome — Leucoblastose sanguine — Hépatosplénomégalie avec ascite
			9 m	51	55,8	4,3	13	13	14,3	
RETICULOPLASMOCYTOSARCOMES										
1	F	77	4 m	77	45,4	3	3,6	4,3	43,6	
2	M	56	5 a	70	57,8	1,7	6,6	15,7	18,2	Début par adénopathies bourrées de plasmocytes — Poussée secondaire
			5 a 2 m	—	41,9	3,4	13,6	18,9	22,2	

CHAPITRE III

Leucoses aiguës

Avant d'exposer nos résultats personnels, nous résumerons tout d'abord quelques données relevées dans la littérature.

A) Données bibliographiques.

ANTWEILER constate dans les leucoses aiguës une diminution de l'albumine avec élévation des globulines portant surtout sur la fraction γ .

De leur côté, BENHAMOU et PUGLIESE notent une augmentation peu significative des α et des γ -globulines.

Pour JASINSKY et ROTH, qui présentent 14 observations de leucémie aiguë paramyéloblastique, le tracé électrophorétique est le plus souvent normal, abstraction faite de 2 cas comportant une hyperprotéïnémie.

Pour sa part, KEILHACK estime que l'hyperprotéïnémie est extrêmement rare dans les leucémies.

Chez 7 malades, sur 9 étudiés, BROHULT trouve des β -globulines diminuées, alors que FINE et ses collaborateurs, sur 11 observations, ont relevé 2 fois un tracé normal et 9 fois des perturbations protéiques consistant en une baisse des albumines avec élévation des α_2 et γ -globulines.

MASSE et BISERTE remarquent une augmentation notable des γ -globulines, RUOL, une élévation des fractions α_1 et α_2 .

BROWN considère que dans une première phase de la maladie apparaît une élévation des α -globulines, en relation avec la baisse de l'albumine, les γ -globulines s'accroissant plus tardivement. Le degré d'infiltration de la moelle par les cellules leucémiques se reflète grossièrement dans un rapport A/G bas, même si le foie demeure normal. L'auteur n'a pu établir de relation entre l'électrophorèse et la plasmocytose médullaire, l'importance des ganglions et les données anatomopathologiques.

Etudiant 25 cas de leucoses aiguës, SELIGMANN et J. BERNARD observent des perturbations variables du protéinogramme et trouvent un rapport A/G inversé chez 13 sujets. Deux fois, ils remarquent un pic de mobilité intermédiaire entre les β et γ -globulines, dans la zone du fibrinogène. Ils signalent enfin une augmentation des γ -globulines dans deux cas de leucémies à monocytes.

Trois groupes fondamentaux apparaissent dans les leucoses aiguës pour FRANZINI et ses collaborateurs qui distinguent :

a) Des formes granuloblastiques ou lymphoblastiques dépourvues d'altérations protéiques et à tests de labilité colloïdale négatifs.

b) Des leucoses du type histiocytaire comportant une altération du secteur protidoformateur et par suite des tests colloïdaux positifs et des tracés électrophorétiques perturbés. Le diagramme est caractérisé par une baisse de l'albumine avec hausse des γ -globulines et rapport A/G diminué. Le pic des γ -globulines était dans un cas scindé en deux fractions.

c) Des formes intermédiaires et mal définies.

B) Résultats personnels.

Notre statistique relative aux leucoses aiguës porte sur un effectif de 30 observations.

Recherchant pour chaque fraction protéique la valeur moyenne correspondante, nous avons obtenu les pourcentages suivants :

$$\begin{aligned} A &= 49,9 \% & \alpha_1 &= 5,6 \% & \alpha_2 &= 10,9 \% \\ \beta &= 12,2 \% & \gamma &= 21,2 \% \end{aligned}$$

Les albumines apparaissent, dans l'ensemble, modérément abaissées, cette diminution se rencontrant dans 20 cas sur 30.

Le taux des α_1 -globulines a été trouvé accru 18 fois, celui des α_2 , 18 fois également.

Les perturbations des γ -globulines sont moins accentuées et ne se retrouvent que dans la moitié de nos observations.

Quant aux β -globulines, elles restent dans les limites de la normale.

Les protéines totales présentent un taux moyen diminué à 63,4 grammes par litre. Seule, une observation accuse une protéinémie élevée à 85 grammes.

Notons que le taux du fibrinogène, contrairement à ce que l'on voit dans la maladie de Hodgkin, n'est pas ici sensiblement modifié.

En somme, il semble que l'on puisse opposer les perturbations relativement modérées de la leucose aiguë à celles plus accentuées que nous avons décelées dans les granulatoses et les réticulopathies malignes.

Diagrammes de répartition.

Nous avons, pour chaque fraction, établi les courbes de répartition correspondant à l'ensemble des leucémies aiguës.

Les diagrammes sont, en ce qui concerne les albumines et les α_1 et γ -globulines, assez réguliers et centrés sur les taux indiqués plus haut comme moyennes. Pour la fraction γ , il faut signaler cependant l'étalement assez considérable des valeurs. La courbe des α_2 -globulines est, comme pour la maladie d'Hodgkin, d'allure Galtonienne si on évalue cette fraction en pourcentage des globulines totales, du type Gaus-sien si l'on considère les valeurs absolues.

Interprétation des résultats.

Les essais de corrélation entre les protéines plasmatiques et diverses caractéristiques cliniques ou biologiques n'ont donné aucun résultat en ce qui concerne la splénomégalie, l'importance des ganglions, le taux de la leucocytose sanguine.

Le type cytologique ne semble pas influencer non plus sur le tracé : treize formes paramyéloblastiques ayant été comparées avec treize formes à paralymploblastes et quatre leucoses à cellules indifférenciées, les protéinogrammes n'ont pas fait ressortir, pour chaque famille, de diagramme caractéristique.

Il semble, par contre, qu'une certaine relation puisse être établie entre le tracé électrophorétique et le degré d'envahissement du sang par les cellules immatures. Dans les quatre cas où cet envahissement était nul ou peu accusé, le comportement protéique du sérum restait normal.

En ce qui concerne le degré d'atteinte médullaire, une élévation notable des α_1 et α_2 -globulines fut décelée dans les cas d'envahissement total ou subtotal.

Les électrophorèses pratiquées dans la période « ante mortem » mettent en évidence une nette élévation des α_2 -globulines et plus inconstamment une hausse de la fraction γ . Notons cependant qu'une fois le tracé resta normal en période terminale.

Nous avons recherché enfin si l'hypergammaglobulinémie relevée dans un petit lot de leucémies aiguës correspondait à des formes à évolution prolongée. En fait, nous n'avons pu établir une telle corrélation.

LIPIDOGRAMMES.

Nous avons effectué un lipidogramme dans 10 de nos cas de leucoses aiguës. Dans la moitié de ces cas, il se révéla sensiblement normal avec cependant sur un tracé un dédoublement des β -lipoprotéines et sur un autre un aspect très ramassé de cette même fraction. Chez les 5 autres sujets, les β -lipoprotéines étaient prédominantes, tandis que la fraction α était diminuée ou même absente.

GLUCIDOGRAMMES.

Sur les 6 glucidogrammes pratiqués, nous avons remarqué une augmentation des 2 premières fractions qui correspondent aux albumines et α_1 -globulines du protéinogramme. Dans un cas, la fraction « α_2 » était également accrue.

ERYTHROMYELOSES AIGUES

En annexe à l'étude des leucoses aiguës, nous apportons trois observations d'érythromyélrose aiguë (maladie de Di GIGLIELMO).

Deux de ces cas ne comportent qu'un tracé banal avec accroissement modéré des γ -globulines.

N° 1 : A = 47,3 % α_1 = 7 % α_2 = 7,9 %
 β = 8,2 % γ = 29,6 %

N° 2 : A = 48 % α_1 = 4,8 % α_2 = 6,1 %
 β = 16,4 % γ = 24,6 %

Par contre, la troisième observation nous a paru particulièrement intéressante et mériter une étude détaillée.

Mme REYSS..., 39 ans, est hospitalisée le 22 Décembre 1953 pour atteinte de l'état général : dans les années précédentes, cette malade a présenté une pneumopathie aiguë, des troubles menstruels et quelques épistaxis. Très anémique, fébrile (39°5), elle présente une splénomégalie de moyenne importance, sans hépatomégalie, et des ecchymoses multiples avec signe du lacet positif.

L'examen cytologique du sang périphérique montre une anémie à 1.560.000, avec leucopénie et présence dans le sang de quelques plasmocytes et de très nombreux érythroblastes (400 pour 100 éléments blancs). Le diagnostic d'érythromyélrose aiguë est alors soulevé, d'autant plus que les atypies cellulaires sont nombreuses : mitoses fréquentes, cellules binucléées, mégalo blastes, noyaux encochés.

Le myélogramme indique une réaction réticuloplasmocytaire.

Les urines contiennent 1 gramme d'albumine banale, mais pas de protéine de Bence-Jones. L'atteinte rénale est confirmée par les épreuves fonctionnelles (P.S.P., clearances).

Une notable hyperfibrinémie à 7,7 grammes par litre persistera tout au long de l'évolution.

Des radiographies osseuses multiples montrent l'existence de lésions du type myélomateux au niveau du bassin et du crâne.

Malgré la thérapeutique (transfusions, cortisone, A.C.T.H., 6 mercaptopurine), l'évolution clinique se caractérise par la constitution en quelques mois d'un tableau progressif de leucose aiguë avec adénopathies cervicales et signes buccopharyngés.

Au point de vue cytologique, après une exacerbation de la réaction histioplasmocytaire, le sang périphérique, puis le myélogramme furent envahis par des éléments leucoblastiques du type parahémocytoblastique.

Il s'agit en somme d'une hémopathie maligne frontière qui, par son atteinte osseuse d'évolution progressive et ses lésions rénales confirmées par l'autopsie, présente une certaine parenté avec la maladie de Kahler.

L'examen électrophorétique du sérum de cette malade révèle un aspect inattendu. Les protéines totales sont à 72 grammes par litre et resteront à des taux de cet ordre malgré la dénutrition. Mais il existe surtout un diagramme électrophorétique qui évoque celui rencontré au cours du myélome multiple. Un constituant très homogène apparaît, que sa mobilité, autant qu'elle puisse être appréciée par cette technique, fait se situer entre les β et les γ -globulines. Cet aspect se maintiendra à peu près inchangé jusqu'à la mort de la malade.

Un tracé électrophorétique en cuve donne des résultats très superposables à ceux obtenus avec la méthode sur papier et permet d'établir la mobilité du constituant anormal $\gamma_1 = 1,8$. Le calcul du coefficient d'hétérogénéité de ce constituant γ_1 montre qu'il est de $0,10 \text{ cm}^2 \text{ volt}^{-1} \text{ sec}^{-1} \times 10^5$ au lieu de 0,5 pour les γ -globulines normales. Il s'agit donc d'un constituant anormalement homogène comme d'ailleurs le fait prévoir la simple inspection des tracés.

L'ultracentrifugation (Station Centrale d'Ultracentrifugation du C.N.R.S.) décele 3 constituants de vitesse de sédimentation :

- | | | | |
|---|----------|------------------|------------------------------------|
| 1 | S = 3,3 | unités svedberg. | |
| 2 | S = 5 | » | » |
| 3 | S = 13,4 | » | » (ce dernier très peu important). |

Les perturbations des protéines sériques sont donc ici fort différentes de celles rencontrées habituellement dans les hémopathies malignes, même lorsque celles-ci s'accompagnent d'une plasmocytose importante. Il convient à ce propos de faire, avec POLI, une distinction fondamentale entre les plasmocytoses réactionnelles et la plasmocytose primitive du myélome.

Ce cas pourrait sans doute être rapproché de « l'hyperglobulinémie prémyélomateuse » de WALDENSTROM, forme atypique du myélome, ou encore de la « dysglobulinémie maligne hémorragipare » de J. BERNARD, que nous retrouverons lors de l'étude des lymphoses. De même, BOULET, SERRE, MIROUZE et BARJON ont récemment décrit une myéloblastose aiguë avec hypergammaglobulinémie considérable et amyloïdose secondaire. Notre observation, peut-être encore plus atypique, pourrait être rangée, semble-t-il, dans le groupe des dysglobulinémies malignes dont la maladie de KÄHLER ne représenterait que l'aspect le plus fréquent.

TABLEAU III

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
<i>LEUCOSES AIGÜES</i>										
1	M	47		—	47,5 45,8	4,7 5,5	11,6 14,6	9,9 12,4	26,3 21,7	Thymome malin — Leucose aiguë secondaire Forme paralymphoblastique — Albuminurie Forme paramyéloblastique Forme paramyéloblastique — Tumeurs osseuses multiples — Albuminurie Forme aleucémique paramyéloblastique — Plasmo- cytose sanguine Cryptoleucose — Diabète insipide Forme paramyéloblastique Forme paralymphoblastique — Début hémoglobi- nurique Amélioration complète après cortisone
2	F	11	2 m	—	52,1	5,4	7,9	8,6	26	
3	F	35	3 m	—	30,3	12,7	15,4	12,5	29,1	
4	F	60	2 m	—	49,3	8,5	11,1	15,1	16	
5	F	49	3 m	61	40,1	7,1	16	15,3	21,5	
6	F	54	15 j	85	39	7,8	8,6	10,8	33,7	Rechute Forme paralymphoblastique Forme paralymphoblastique Forme aleucémique paralymphoblastique — Plas- mocy- tose médullaire
7	F	60	2 m	56	48,2	3,8	8,8	15,7	23,5	
8	M	77	1 m	73	47,2	4,9	16,3	14,1	17,6	
9	F	19	10 m	73	33,5	4,4	9,4	13,4	36,3	
			11 m	63	60	8,5	8,5	7,7	15,4	
10	F	15	15 j	77	54,2	2,7	6,5	11,9	24,5	Forme paralymphoblastique Forme paralymphoblastique Forme aleucémique paralymphoblastique — Plas- mocy- tose sanguine Cryptoleucose à paralymphoblastes — Plasmocy- tose médullaire
11	F	7	21 j	76	53,3	2,5	4,3	8,5	31,4	
			1 a	65	46,3	6	6	13,4	28,3	
			1 a	70	52	5,3	15,8	12,3	14,6	
			15 j	70	43,7	3,8	18,6	15,3	18,6	
12	F	10	4 m	56	50	6,5	12,4	10,3	20,7	Forme aleucémique paralymphoblastique — Plas- mocy- tose sanguine Cryptoleucose à paralymphoblastes — Plasmocy- tose médullaire
			3 m	64	39	10,7	10,7	12,7	27	
			5 m	66	55,2	1,7	15	12,1	15,8	
13	F	20	1 m	54	64,4	—	13,4	11,6	10,7	
			2 m	58	57,3	—	11,2	9	22,5	
			3 m	58	50,5	9,2	16,3	2,4	22,1	

TABLEAU III (suite)

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
<i>LEUCOCYTES AIGÜES (suite)</i>										
14	F	52	5 m	68	40,7	10,7	15,2	15,7	17,7	Cryptoleucose à paramyéloblastes
15	F	77	6 m	58	46,2	3,6	12,5	9,6	28,1	Cryptoleucose à paramyéloblastes — Moelle très pauvre
16	F	35	9 m	60	58	2,5	9,7	11,6	18,2	Cryptoleucose paramyéloblastique
17	M	65	2 m	73	42,5	9,5	8,1	15,4	24,3	Forme aleucémique — Eosinophilie
18	F	3	7 m	—	39	7,5	14,3	6,6	32,6	Forme aleucémique
19	F	45	8 j	65	62	2	4	15	17	Forme paralymploblastique
20	F	4	4 m 10 m	70 63	41,8 56,8	8,8 4,2	20,2 19,3	18,5 5,2	10,6 14,5	Forme paralymploblastique
21	M	57	4 m	70	36,7	2,1	12,2	15	34	Forme paramyéloblastique
22	F	18	5 m	67	54,3	2,6	7,8	7,8	27,5	Forme paramyéloblastique
23	M	25	1 a 2 m	69	66,3	1,4	0,8	9,3	22,2	Leucose aiguë probable
24	F	50	1 a 5 m	51	68,2	3,8	7,7	13,4	6,8	Forme paramyéloblastique — Phase terminale
25	F	23	4 m 4 m 5 m	62 77 58	69,7 60,3 60	2,5 3,3 4,3	6,5 9,8 7,1	9 11,8 14,3	12,3 14,8 14,3	Après cortisone
26	M	9	2 m 4 m	51 —	62,3 75	— 1,3	10,7 9	15,7 7,7	11,3 7	Forme aleucémique
27	M	30	2 m	54	50,3	5,9	8,3	13,7	21,8	Forme paralymploblastique
28	M	46	11 m	53	70,1	2,6	3,6	8,1	15,6	Forme paramyéloblastique
29	F	41	—	56	42,9	5,1	16,6	14,3	21,1	Leucémie lymphoïde en poussée aiguë terminale
30	M	36	1 a 5 m	—	67,5	3,9	6,9	8,9	12,9	Leucémie myéloïde en poussée aiguë terminale

CHAPITRE IV

Myéloses et syndromes apparentés

Nous envisagerons en premier lieu l'étude électrophorétique de la leucémie myéloïde. Nous examinerons ensuite le comportement protéique de diverses affections qui peuvent, par certains côtés, être rattachées aux hémopathies malignes : les myéloses aleucémiques, les polyglobulies et les anémies aplastiques.

I. — LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

A) Données bibliographiques.

Certains auteurs ont trouvé dans la leucémie myéloïde un tracé électrophorétique sensiblement normal (RUOL, RUNDLES), d'autres, des perturbations non caractéristiques (SELIGMAN et J. BERNARD).

FINE, WIEDEMAN, BENHAMOU et POLONOVSKI, ANTWEILER, MASSE et BISERTE signalent tous une élévation des γ -globulines. Cet accroissement est, selon BENHAMOU, d'autant plus marqué que le pronostic de l'affection est plus fâcheux.

BEYREDER et RETTEMBACHER-DAUBNER estiment que l'augmentation des γ -globulines atteint parfois des taux de l'ordre de ceux rencontrés dans les myélomes.

Pour NAVA et pour BROWN, l'albumine est diminuée, tandis que les β et γ -globulines sont accrues aussi bien en valeur absolue qu'en valeur relative.

Alors que POLI et TERRONI constatent une protéinémie légèrement augmentée et un rapport A/G normal, NITSCH et COHEN, examinant 15 sérums, signalent une protéinémie

normale avec diminution des albumines et accroissement des globulines.

JOHANSEN, pour sa part, trouve les protéines totales et l'albumine diminuées, les globulines et le fibrinogène augmentés.

Enfin GIGANTE et ses collaborateurs, dans une étude statistique de 29 cas, trouvent une protéinémie généralement normale, le rapport A/G étant le plus souvent supérieur à l'unité. Ils décèlent peu de variations globuliniques, sauf une augmentation fréquente des γ (20 cas sur 29), aussi bien en valeur absolue qu'en pourcentage des protéines totales et des globulines totales. Aucune relation n'a été posée entre le tracé électrophorétique et le type clinique, l'évolution de la maladie, sa durée, le degré d'atteinte hématologique, l'existence d'une hépatosplénomégalie.

B) Résultats personnels.

Notre statistique personnelle comporte 24 observations de leucémies myéloïdes. Les résultats sont relativement homogènes et permettent d'établir des moyennes. Ainsi trouve-t-on :

- taux des protéines totales à 66,5 grammes par litre, soit une diminution modérée par rapport au chiffre normal de 71 grammes.

- albuminémie légèrement abaissée : 51,8 %.

- α_1 et α_2 -globulines modérément augmentées avec des pourcentages respectifs de 5,1 et 9,2 %.

- β -globulines normales : 12,4 %.

- γ -globulines accrues dans des proportions généralement modestes dans la moitié des cas. — Moyenne : 21,7 %.

- Dans certaines observations une élévation plus importante peut être attribuée à des affections surajoutées : éthyisme (cas n° 6), paludisme (n° 15) ou ictère (nos 18 et 23).

- Quant au fibrinogène, son taux moyen s'élève à 4,6 grammes par litre.

Interprétation des résultats.

Recherchant des corrélations éventuelles entre le diagramme électrophorétique et divers éléments du diagnostic, nous n'avons rien trouvé de caractéristique en ce qui concerne la leucocytose, l'envahissement sanguin et médullaire et les formes cliniques de la maladie.

Nous ne pouvons, par ailleurs, attribuer de valeur pronostique péjorative à l'hypergammaglobulinémie.

LIPIDOGRAMMES.

Dans les 5 cas où nous avons pratiqué un lipidogramme, nous avons obtenu un diagramme normal.

GLUCIDOGRAMMES.

Les 3 glucidogrammes effectués chez nos malades ont montré une élévation des deux premières fractions, correspondant aux albumines et α_1 -globulines.

II. — MYÉLOSES ALEUCÉMIQUES

A) Données bibliographiques.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que le cas bien spécial rapporté par KEILHACK et qui d'ailleurs correspond sans doute à un myélome multiple. Le malade présentait une hyperprotéïnémie avec hyperglobulinémie, hyperfibrinémie et protéinurie de BENCE JONES.

B) Résultats personnels.

Notre statistique personnelle comprend 8 observations dont 4 à forme polyglobulique. Deux de ces malades avaient un protéinogramme normal. Un autre se signalait par une élévation exclusive des α_1 -globulines et par ailleurs un doublement de la fraction β qui conservait cependant un pourcentage normal.

Dans un cas comportant une importante plasmocytose sanguine et médullaire, nous avons relevé une protéïnémie basse, des α_2 et β -globulines nettement accrues et un taux faible de γ -globulines.

Les 4 autres malades se caractérisaient par un accroissement simultané des α_1 , α_2 et γ -globulines. Chez l'un d'eux, qui présentait une forme anémique, on assista, après régression thérapeutique de l'anémie, à une ascension notable et isolée des α_2 -globulines.

III. — POLYGLOBULIES

Bien que les polyglobulies se situent à la limite des hémopathies malignes, nous les avons étudiées ici après les myélomes aleucémiques en raison de la parenté qui lie ces deux affections. On sait d'ailleurs combien il est difficile de déterminer les limites exactes entre la maladie de VAQUEZ et les formes polyglobuliques des myélomes.

A) Données bibliographiques.

PAOLINO et ZAMBELLI constatent dans la polyglobulie une baisse parallèle des albumines et des globulines, le rapport A/G se maintenant à un niveau normal.

Pour BROWN, les α -globulines sont élevées, les β et γ abaissées, alors que BENHAMOU et PUGLIESE rapportent 1 cas où les γ -globulines étaient augmentées.

B) Résultats personnels.

Nos observations personnelles concernent 9 cas, parmi lesquels il faut distinguer 7 polyglobulies essentielles (maladie de VAQUEZ) et 2 formes secondaires à une insuffisance respiratoire.

Les moyennes des diverses fractions protéiques s'établissent comme suit dans la maladie de VAQUEZ :

- Albumine nettement abaissée : 47,3 %.
- α_1 et α_2 -globulines sensiblement normales : respectivement 4 % et 8,3 %.
- β -globulines normales : 14,3 %.
- γ -globulines notablement augmentées : 27,1 %.
- Quant à la protéinémie totale, nous l'avons évaluée à 70,2 grammes par litre, chiffre voisin de la normale.

Deux de nos cas ont un tracé électrophorétique peu perturbé, un troisième se caractérise par une élévation des β -globulines et les quatre autres par un accroissement de la fraction γ .

Enfin, nos deux observations de polyglobulie secondaire présentait des diagrammes normaux.

Sur l'ensemble des 9 cas de polyglobulie, il est curieux de relever 3 fois un dédoublement du pic des β -globulines.

Nous avons tenté, par ailleurs, d'établir une corrélation entre le taux des γ -globulines, pratiquement le seul perturbé

de façon notable, et l'importance de la polyglobulie. Nous avons trouvé une certaine proportionnalité entre ces deux paramètres, les γ s'élevant lorsque la polyglobulie s'accroît.

IV. — ANÉMIES APLASTIQUES

En annexe à l'étude des myéloses, nous considérerons ici les anémies aplastiques, les unes en tant qu'hémopathies malignes authentiques, les autres seulement à titre comparatif.

A) Données bibliographiques.

Dans 13 cas de cette affection, BING et PLUM n'ont trouvé d'hyperglobulinémie que lorsque les plasmocytes et les cellules réticulaires étaient augmentés dans la moelle et en dehors de la moelle. Ceci semblerait indiquer que la formation des globulines est en relation avec ces cellules. Par contre, aucune relation ne peut être mise en évidence entre les protéines plasmatiques et la production médullaire des granulocytes et la polynucléose sanguine.

RUOL ne constate qu'un rapport A/G diminué, tandis que PAOLINO et ZAMBELLI signalent une hypofibrinémie assez considérable.

B) Résultats personnels.

Dans une série de 6 observations, nous relevons 2 cas avec forte monoplasmocytose médullaire. Ils ne se signalent par aucune particularité électrophorétique si ce n'est une élévation modérée des γ -globulines.

a) Un premier groupe d'anémies aplastiques comprend 3 cas pouvant être considérés comme des hémopathies malignes véritables. Dans cette catégorie, deux formes à évolution très rapide, avec atteinte mixte des 3 séries, érythroblastique, myéloïde et plaquettaire, se caractérisent par un taux nettement abaissé des albumines avec élévation de l'ensemble des fractions globuliniques.

Une troisième observation concerne une anémie hypoplastique avec tendance à la régénération médullaire mais persistance d'un important fond lymphomonocytaire. On ne peut encore affirmer qu'il ne s'agira pas d'une anémie pré-leucosique. Si le protéinogramme est pratiquement normal,

le diagramme des lipoprotéines indique une présence quasi exclusive de la fraction β rapide.

b) Dans notre second groupe, on ne peut déceler aucun signe d'hémopathie maligne proprement dite. L'un de ces cas avait toutefois une moelle désertique et décéda malgré une splénectomie : son tracé électrophorétique se révéla sensiblement normal. Dans un autre cas, correspondant à une forme assez bénigne, la constatation d'une élévation modérée des γ -globulines pourrait, semble-t-il, faire suspecter une sclérose hépatique ou une altération type maladie de BANTI. Quant à notre dernier malade, qui présentait une hépatomégalie et des antécédents hépatiques, il se caractérisait au point de vue électrophorétique par une élévation modérée des α_2 et γ -globulines.

En somme, certaines formes seulement d'anémies aplasiques sont à classer parmi les hémopathies malignes, les perturbations protéiques (augmentation des γ -globulines) des autres cas pouvant peut-être s'expliquer parfois par une sclérose hépatique surajoutée.

TABLEAU IV

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
LEUCÉMIES MYELOIDES										
1	F	29	3 m	53	40,5	6,3	11,1	11,1	31	Myélose aleucémique à la limite de la leucémie myéloïde
			1 a 1 m	—	52,5	2,5	4,8	14,3	25,7	
2	F	72	2 m	—	49,2	2,2	7,1	8,2	33,3	
3	F	18	7 a	—	42,3	8,1	11,9	24,9	12,8	Enorme splénomégalie
			7 a 3 m	—	38,6	7,3	7,9	18,6	27,6	
4	F	65	1 a 3 m	75	49,7	3,5	5,3	15,8	25,6	Enorme splénomégalie Deuxième poussée
			2 a 8 m	68	59,5	1,5	3,9	19,5	15,6	
5	M	38	2 a 8 m	56	29,3	9,6	27,6	20,2	13,2	Phase terminale — Anémie — Leucoblastose
6	M	38	2 a 8 m	72	49,4	5,7	2,8	12,1	30	
7	M	50	2 m	68	38,4	6,4	13,4	13,4	28,4	Phase initiale Deuxième poussée évolutive
8	M	48	1 a 5 m	61	38,2	10,8	3,7	13,7	23,6	
9	M	43	1 a 7 m	64	34,1	10	14,7	11,7	29,5	Enorme splénomégalie — P 32 Uréthane — Deuxième poussée Troisième poussée évolutive
10	F	63	1 a 3 m	—	60	6	7,4	5,7	21	
			1 a 8 m	70	58,7	1,7	8,6	6,9	24,1	Après Uréthane
11	F	62	6 a	68	41,6	5,5	10,4	14	28,5	
12	F	32	1 a 9 m	75	50,3	6,5	15,7	8,7	18,8	
			1 a 10 m	70	50	4,6	11,5	15,4	18,4	
			2 a 3 m	82	55,5	1,9	13,6	11,7	17,3	
			2 a 6 m	76	57,4	1,4	8,7	10,8	21,6	

TABLEAU IV (suite)

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
LEUCÉMIES MYELOIDES (suite)										
13	M	27	2 a 10 m	65	57	5,6	8,6	11,7	17,1	
14	F	13	3 m 6 m	68 53	53,8 60,4	6,5 1,6	13 4,8	11,5 11,5	22,5	Anémie — Avant traitement Après traitement.
15	F	53	10 m 10 m	77 64	48,7 50	4,1 2,7	5,1 1,9	11,3 10,9	30,7 34,5	Hépatosplénomégalie — Paludisme
16	F	60	2 m	76	49,1	7,5	13,6	15,6	14,3	
17	F	42	15 j 3 m	76 75	51,2 42,6	1,7 1,8	8,3 6,5	12,4 12,4	26,5 36,6	
18	F	57	2 a 2 a	64 68	39,1 59,6	6,5 3,1	10 5,1	13,5 10	29,3 22,2	Hépatite transfusionnelle
19	F	28	1 a 1 m	—	68	4,6	8,8	9,8	8,8	Phase terminale
20	F	59	6 m	65	70,8	2,9	4,9	9,7	11,7	Poussée aiguë régressant secondairement
21	F	56	3 a 3 a	70 —	55 70,9	1,7 2,3	7,4 5,3	12 7,7	24 13,7	
22	F	38	2 m	75	73	—	4,4	7,3	15,3	
23	F	18	15 j 2 m	70 64	50,2 53,5	6,4 8,6	6,4 5,2	10 6,9	27 25,8	Ictère par hépatite
24	M	19	2 a 5 m 3 a 1 m 3 a 2 m 3 a 4 m	65 73 67 —	47 59 74,5 73,5	5,8 6 — 2,2	11,8 9,7 7,3 6,6	11,8 8,1 7,3 7,4	23,5 17,2 10,8 10,3	Grosse splénomégalie Rechute

TABLEAU IV (suite)

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
MYELOSES ALEUCEMIQUES										
1	F	48	1 a 1 a	— 49	44,1 37,3	3,1 12	4,6 14	25,7 11,6	22,5 25,1	Forme polyglobulique — Période d'amélioration Poussée évolutive — Hépatomégalie — Anémie — Myélocytose sanguine
2	M	60	2 m 8 m 11 m 1 a	75 82 67 59	42,8 46 57,1 48	7,1 2,7 4,4 6	10,8 8,9 10,5 12	14,3 17,7 10,5 11	25 24,7 17,5 23	Forme polyglobulique — Hépatosplénomégalie
3	F	70		70	55,5	3,1	8,6	12,5	20,2	Forme hyperplaquettaire
4	F	36	6 a 6 a 6 a 7 a 7 a 7 a	— — — — 56 53	45 60 48,7 57 57,2 59	4,6 5,5 5,5 5,5 3,2 6,8	10,2 13,1 10 12,6 14,3 11,4	12,1 6,2 10 7 9,5 9,2	28 15,2 25,6 17,9 15,8 13,6	Forme polyglobulique atypique
5	F	61	1 m 1 a	— —	51,5 53,2	6,4 3,1	7 16,8	11,1 11,5	24 15,4	Transformation anémique secondaire Forme anémique Après régression de l'anémie
6	F	65	4 m 5 m	— 75 56	48 38,8 52,6	7,5 9,1 9,9	10,4 10 11,8	9 15,9 7,4	25 26 17,8	Origine tuberculeuse possible Phase terminale
7	M	70	1 a 1 a	— —	72 43,9	1 7,5	2,6 14,3	9,6 10,9	14,8 23,4	Légère polyglobulie Stabilisation
8	M	57	2 m	47	57,6	—	13,7	21,2	7,6	Myélose plasmocytaire

TABLEAU IV (suite)

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
POLYGLOBULIES										
1	F	56	5 a	—	40	4,7	11,9	10	33,5	Forme assez bénigne
2	M	49	4 m	—	40,7	6,2	7,8	22,1	22,2	Forme secondaire à insuffisance respiratoire — Azotémie
3	M	59	2 m	—	42,9	3,8	6,2	12,5	34,6	Forme secondaire à cœur pulmonaire chronique — Exitus
4	F	32	2 a	64	48,6	5,2	7	15,2	24	Polyglobulie de Vaquez
5	F	50	2 a	—	42,7	6,6	7,9	16,3	26,5	Polyglobulie de Vaquez
6	F	57	3 a	—	57,2	6	9,7	15	12	Polyglobulie de Vaquez
7	M	48	4 a	77	40,6	3,1	9,3	15,6	31,2	Vaquez avec troubles neurologiques
			4 a	—	65,6	—	7,3	12	15,2	
8	F	68	15 a	63	45,5	2,3	6,1	17,4	28,7	Vaquez — Œdèmes et albuminurie transitoires
			15 a	—	48,7	4,9	7,3	13,4	25,6	
9	F	44	1 a	77	56,8	—	6,4	13,5	23,4	Polyglobulie de Vaquez
ANÉMIES APLASTIQUES										
1	M	15	4 m	—	48,8	2,9	10,9	12	25,4	Atteinte des 3 séries — Mort par accidents hémorragiques
2	M	59	8 m	—	36,4	8,3	10,7	20,2	24,4	Pancytopenie — Evolution rapide
3	F	60	9 m	82	55,3	3,1	6,2	13,8	21,5	Anémie hypoplastique assez bénigne — Hépatomégalie
4	F	41	10 m	—	44,6	1,7	14,3	14,3	25,2	A. aplastique après sels d'or — Moelle surtout lymphoïde
			1 a	—	42,8	4,8	11,6	7,3	24,5	Après splénectomie — Sclérose hépatique ? — Banti ?
			2 a	7 m	44,7	5,6	7,3	12,3	30,1	
5	F	63	2 a	7 m	49,6	5,7	3,5	12,8	28,3	Anémie hypoplastique — Préleucosique ?
6	F	58	2 m	60	62,5	2,9	8,7	10,1	15,8	Exitus malgré splénectomie
			1 a	80	Tracé normal					

Lymphoses et syndromes apparentés

A) Données bibliographiques.

De nombreux auteurs estiment que le tracé électrophorétique apporte peu d'éléments valables dans la leucémie lymphoïde.

C'est ainsi que FINE et ses collaborateurs, BENHAMOU et POLONOVSKI, SANGIORGI-BARBAGALLO, BEYREDER et RETTEMACHER, PETERMAN trouvent les diverses fractions protéiques en proportions sensiblement normales. Tout au plus, BEYREDER note-t-il une élévation inconstante des β ou des γ -globulines. PETERMAN ne signale de modifications qu'en cas de cachexie. On observe alors des altérations banales du protéinogramme : baisse de l'albumine, augmentation des α et γ -globulines et du fibrinogène.

WEHRMANN et WUNDERLY d'une part, ANTWEILER d'autre part, présentent chacun un cas avec accroissement de la fraction γ .

BROWN note une élévation des α -globulines et un comportement variable des γ , WIEDEMANN une augmentation des α , RUOL un accroissement des β et des γ , BING enfin une élévation des protéines totales.

Etudiant 24 cas, GIGANTE et ses collaborateurs les répartissent en 4 catégories. Dans le premier groupe, où l'état général est bon et l'évolution lente, les protéines totales diminuent, mais principalement les fractions globuliniques β et γ , ce qui explique l'augmentation légère du rapport A/G. Quatre cas avec très grosse rate présentent des perturbations très différentes : élévation des globulines totales, baisse importante de l'albumine et du rapport A/G, augmentation modérée des α -globulines, hausse considérable de la fraction γ . Dans trois formes avec atteinte cutanée, les protéines totales, l'albumine et les globulines totales étaient

basses, les β diminuées et les γ augmentées. Enfin, dans un cas terminal, les γ -globulines étaient franchement accrues. Les auteurs estiment que l'augmentation des γ -globulines, lorsqu'elle existe, indique une atteinte profonde du système réticuloendothélial, appareil auquel la fonction de la production des γ -globulines peut être attribuée avec de fortes probabilités. Kass, de son côté, pense que l'hypergammaglobulinémie traduit une augmentation de l'activité des lymphocytes ganglionnaires.

B) Résultats personnels.

Cherchant à établir les taux moyens des diverses fractions protéiques dans nos 25 observations de lymphoses, nous avons obtenu des taux sensiblement normaux, ce qui semble confirmer les résultats de divers auteurs :

$$\begin{aligned} A &= 52,8 \% & \alpha_1 &= 4,1 \% & \alpha_2 &= 9,7 \% \\ \beta &= 13 \% & \gamma &= 21,2 \% \end{aligned}$$

Tout au plus pourrait-on noter une légère baisse de l'albumine, compensée par une élévation modeste des α_2 et γ -globulines.

Quant à la protéinémie, elle est légèrement diminuée : 64,8 grammes par litre.

En fait, cette façon de procéder masque ici des divergences profondes entre divers types électrophorétiques, le comportement protéique des lymphoses nous étant apparu moins univoque que celui d'autres hémopathies telles que la maladie de Hodgkin. Les taux moyens ne donnent alors qu'une résultante dépourvue de signification.

1. Sur nos 25 observations, 13 présentent un tracé sensiblement normal. La plupart de ces cas correspondent à des formes peu évolutives, à symptomatologie modeste. Toutefois, nos observations n^{os} 6, 11 et 12 concernent l'une, une forme très maligne, les deux autres, le stade terminal de la maladie.

2. Une deuxième catégorie, plus originale, comporte 5 observations présentant une élévation importante des γ -globulines. Dans trois cas, la valeur de cette fraction atteignait même des pourcentages double ou triple de la normale.

Nous excluons de ce groupe deux formes bien spéciales qui feront l'objet par la suite d'une étude approfondie (n^{os} 23 et 24).

Divers auteurs ont rapproché cette hypergammaglobulinémie de l'existence d'une splénomégalie importante. De

fait, nous avons noté une très grosse rate chez les malades de cette catégorie, mais la fréquence de la splénomégalie dans nos autres groupes enlève toute valeur à cette corrélation.

Par ailleurs, l'élévation des γ -globulines ne peut être rapportée à une cirrhose alcoolique chez nos malades qui ne présentaient pas d'antécédents éthyliques. Pourtant, comme dans les réticuloses, il n'est pas impossible qu'un facteur hépatique lié à l'hémopathie puisse intervenir ici.

3. A l'opposé du précédent, le troisième groupe de lymphoses réunit les sujets présentant une hypo ou même une agammaglobulinémie : 3,2 % (n° 14), 4,8 % (n° 17), 7,3 % (n° 18), 8,5 % (n° 21). Quant à l'observation n° 19, elle correspond à une agammaglobulinémie pratiquement totale survenue brutalement au cours d'une poussée, après 3 ans de maladie. Dans le cas n° 14, confirmation fut apportée par une électrophorèse en cuve (Méthode de TISELIUS).

Parmi ces malades, 3 avaient une rate hypertrophiée, tandis que 2 autres ne présentaient pas d'hépatosplénomégalie.

Par ailleurs, les α_2 -globulines nous ont paru sensiblement plus augmentées dans ce troisième groupe que dans l'ensemble des lymphoses : 12,3 % au lieu de 9,6 %.

Interprétation des résultats.

Les divers essais de corrélation que nous avons effectués, relativement aux 3 groupes ci-dessus, ne nous ont pas apporté de résultat probant. Il n'y a pas de rapport évident entre le pourcentage des γ -globulines et le taux des protéines totales, la leucocytose et la lymphocytose sanguine, le degré de l'anémie, l'importance de l'envahissement médullaire, l'existence ou non d'albuminurie.

Nous avons cherché également s'il existe un rapport entre le tracé électrophorétique et la forme cytologique de la lymphose. Parmi nos 25 cas, nous avons relevé 2 formes à moyens monocytes : elles présentaient un protéinogramme sensiblement normal, les valeurs des diverses globulines étant plutôt abaissées.

Alors que GIGANTE et ses collaborateurs avaient constaté une élévation notable des γ -globulines lors des atteintes cutanées, nous avons, pour de tels malades, relevé un comportement variable de ces globulines dans 4 observations (nette augmentation dans 2 cas, baisse importante dans 2 autres).

Quant aux sujets parvenus au stade terminal (6 cas), ils présentent dans l'ensemble une élévation marquée des γ -globulines.

Nous signalerons d'autre part que, malgré la très longue durée d'évolution de certaines lymphoses, nous n'avons trouvé une dégénérescence amyloïde dans aucune de nos 25 observations.

LIPIDOGRAMMES.

Sur 10 examens pratiqués, nous avons obtenu 2 fois un tracé normal, 8 fois une élévation des β -lipoprotéines.

GLUCIDOGRAMMES.

Neuf glucidogrammes ont été effectués, qui ont montré 6 fois un accroissement des 2 premières fractions. Dans 2 cas, le tracé était normal, alors qu'un sujet, qui présentait par ailleurs une agammaglobulinémie, avait ses « α_2 -glucoprotéines » nettement accrues.

Nous étudierons pour terminer 2 observations qui doivent être classées à part et peuvent être rapprochées du cas de Mme REYS... que nous avons envisagé à propos des érythromyéloses aiguës.

OBSERVATION N° 23.

M. MAR..., 50 ans, présente en 1948, un syndrome digestif avec douleurs et vomissements qui, lors d'une intervention 2 ans plus tard, apparaît comme étant dû à une compression par des ganglions mésentériques. Ce n'est qu'en Janvier 1955 que se produit une nouvelle poussée, caractérisée par une hépatosplénomégalie, une pneumopathie fébrile et l'apparition de ganglions sus-claviculaires et de douleurs tibiales. Le sang périphérique est peu envahi, tandis que la moelle, pauvre, contient de nombreux lymphocytes et moyens mononucléaires, avec de plus une proportion importante d'histiocytes et de plasmocytes. La ponction ganglionnaire montre une prédominance de moyens mononucléaires et là encore, une forte réaction plasmocytaire et plasmoblastique. Enfin, le spléno-gramme présente une formule bigarrée sans éléments malins.

Le protéinogramme comporte essentiellement une hausse massive des γ -globulines, aussi bien dans l'électrophorèse sur papier que par la méthode de TISELIUS, cependant que la protéinémie totale est, elle aussi, notablement augmentée (95 grammes par litre le 1-9-55).

Le lipido-gramme, par contre, est normal alors que le glucido-gramme indique un accroissement énorme de la dernière fraction qui correspond aux γ -globulines.

OBSERVATION N° 24.

Mme FAV..., 66 ans, est atteinte, depuis Janvier 1954, d'une lymphose à forme aleucémique, avec une hépatosplénomégalie et une

moelle désertique comportant 89 % de lymphocytes. L'évolution clinique est marquée par des hémorragies lors d'avulsions dentaires et par l'apparition d'une thrombose de l'artère centrale de la rétine, amenant une cécité.

4 électrophorèses sur papier et 4 électrophorèses en cuve ont été effectuées, qui donnent toutes des résultats identiques : le diagramme indique une augmentation considérable des γ -globulines. Le constituant anormal est homogène et persiste, inchangé, tout au long de l'évolution. Il semble situé dans la zone intermédiaire entre les β et γ -globulines, sa mobilité étant de : $\gamma_1 = 1,8$.

Ici encore, le lipidogramme est sensiblement normal et la dernière fraction du glucidogramme est notablement augmentée.

L'ultracentrifugation montre, à côté des constituants habituels :

$$S_1 = 3,3 \quad S_2 = 5,1 \quad S_4 = 18,2$$

un élément anormal assez abondant : $S_3 = 12,5$.

Ces deux observations, dont une étude détaillée est faite dans la thèse de notre ami CHARVILLAT (Contribution à l'étude biochimique du Myélome multiple et des Dysprotéïnémies — Lyon 1955) semblent devoir être rangées dans le cadre de l'affection décrite par WALDENSTROM sous le nom de Macroglobulinémie, ou sous celui, plus général, de Dysglobulinémie.

Nous devons les rapprocher de deux autres observations recueillies par nous (une érythromyélrose, Mme REYS... ; un syndrome hémorragique avec macroglobulinémie, M. TER...).

Nous reviendrons dans un chapitre ultérieur sur cet aspect de certaines hémopathies malignes.

TABLEAU V

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	α_1	α_2	β	γ	Observations
<i>LYMPHOSES ET SYNDROMES APPARENTES</i>										
1	F	56	3 a	4 m	90	27,4	2,8	6	8,1	55,7
			3 a	6 m	65	29,3	6,8	6,4	16,1	41,6
2	F	56	2 a	8 m	—	35,6	6,8	5,4	14,3	27,9
			3 a	74	47	47	5,9	5,4	12,3	29,4
3	M	66	7 a	—	—	54,5	2,4	13,2	13,2	16,7
4	M	63	5 a	50	43,3	6	6	8,5	18,9	23,4
5	F	86	2 a	56	22,6	10,2	18,2	8	41	41
			2 a	—	31,6	6,5	9,8	4,3	47,8	47,8
6	F	75		59	49,6	4,5	5,9	12,7	27,3	27,3
			1 m	65	42,9	3,8	12,4	16,2	24,7	24,7
7	M	62	3 a	1 m	75	63,1	4,4	5,8	14,3	12,4
8	F	55	4 a	—	56	77,5	1	2,8	7,5	11,2
			5 a	63	77,3	4,4	3,5	6,2	8,7	8,7
9	F	65		—	63	63	2	10,4	10,4	14,2
10	M	54	1 a	6 m	58	56,7	2,8	5,7	8,5	26,4
			1 a	8 m	68	64,2	1,8	12,2	9	12,1
11	M	67	7 a	2 m	—	58,2	7,2	6,3	13,3	15,1
			7 a	2 m	44	58,2	5,3	6,4	16,8	13,2
			7 a	8 m	65	60	4,1	6,8	10,2	19
12	M	65	2 a	49	47,5	6,4	6,3	18	22	22
13	M	74	1 a	6 m	68	68,6	1,4	5,7	9,3	15
			1 a	7 m	61	67,5	2,2	6,5	9,7	13,8

TABLEAU V (suite)

N°	Sexe	Age	Ancienneté	PT	A	a ₁	a ₂	β	γ	Observations
LYMPHOSES ET SYNDROMES APPARENTES (suite)										
14	F	72	2 a	67	64,8	—	16,3	16,3	2,5	Forme aleucémique
			2 a	65	64,5	4,7	8,7	18,1	3,9	Anémie
			2 a	65	62,2	7,8	10,3	15,4	4,3	
15	F	70	6 m	75	35,5	3,1	14,4	10	37	Envahissement médullaire total — Anémie
16	M	61	3 a	52	59	5	9,8	16,4	9,8	Moelle envahie
17	F	63		55	61,3	8,1	12,9	12,9	4,8	Forme aleucémique, médullaire et cutanée
18	F	58	3 a	57	66	2,4	10,6	13,8	7,3	Anémie
19	M	60	2 a	70	53	5,2	15,4	12	14,5	Splénomégalie — Atteinte cutanée — Priapisme
			3 a	63	57,5	1,9	18,4	20,4	1,8	Ganglions médiastinaux
			3 a	65	61	9,3	13,7	14,6	1,8	Envahissement médullaire total
20	M	72	9 m	65	58,5	7,1	13,5	10,7	10	Forme splénomégalique
21	M	57	10 m	73	59,8	6,8	10,3	12,7	10,3	Forme splénomégalique
			1 a	—	68	3,7	8,7	12,3	7,2	
22	F			63	52	1	4,5	12,5	30	
23	M	50	7 a	65	36,2	1,4	4,2	4,2	54	Dysglobulinémie maligne — Pousseée évolutive
			7 a	73	36,4	—	5,4	3,6	54,6	Stabilisation — Bon état général
			7 a	85	34,5	—	5,2	7	53,2	Stabilisation — Bon état général
			7 a	95	26,5	1,5	4,1	4,1	63,8	Stabilisation — Bon état général
24	F	66	8 m	—	42,2	2,9	6	4,9	44	Dysglobulinémie maligne
			9 m	—	40,2	2,7	8,1	5,4	43,6	
			1 a	—	41,4	3	6,7	5,5	43,3	
			1 a	—	50,2	—	7,4	5,3	37	
25	M	61	8 m	—	46,6	0,6	12,5	18,8	21,6	Myotonie — Nodules cutanés — Rate ++

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Essai de systématisation et d'interprétation des aspects électrophorétiques rencontrés dans les hémopathies malignes

Les modifications électrophorétiques décelées au cours des hémopathies malignes se révèlent, comme le montre l'analyse que nous en avons faite au cours des pages précédentes, de type et d'importance très variés. Les corrélations entre les aspects proprement hématologiques et les images plasmatiques apparaissent assez lâches, ce qui ne veut pas dire que certaines systématisations ne soient possibles.

Nous tenterons tout d'abord de classer les aspects rencontrés du seul point de vue biochimique pour envisager en conclusion leurs relations avec les cadres anatomocliniques admis.

I. — CLASSIFICATION DES ASPECTS ÉLECTROPHORÉTIQUES

Deux grandes catégories de modifications se rencontrent :

— Un aspect rare : celui de la dysprotéïnémie, c'est-à-dire de l'apparition dans le sérum d'une protéine que divers caractères biochimiques différencient des protéines normales.

— Plus souvent, tout se borne à des modifications quantitatives des constituants normaux, réalisant cependant cer-

lains types électrophorétiques qui ont une individualité certaine.

A) La dysprotéinémie au cours des hémopathies malignes (maladie de Kahler exclue).

On a relevé depuis longtemps de telles anomalies dans la maladie de Kahler, mais il est intéressant de constater que les dysglobulinémies peuvent se rencontrer en dehors du myélome, dans divers aspects hématologiques malins et submalins.

L'« hyperglobulinémie prémyélomateuse » de WALDENSTROM a été critiquée par divers auteurs qui considèrent les cas rapportés comme des formes atypiques de la maladie de Kahler. Les observations de réticuloendothéliomes de POLI et TERRONI, de WHURMANN et WUNDERLY, de BURKEL ont aussi des limites difficiles à fixer avec le myélome. Mais il existe des cas où la silhouette plasmatique du myélome s'associe à un tableau hématologique plus éloigné de la maladie de Kahler. C'est surtout au cours de processus hématologiquement catalogables comme lymphoses que J. BERNARD et ses collaborateurs ont décrit de telles dysglobulinémies. De même, l'observation récente de BOULET, SERRE, MIROUZE et BARJON a trait à une myéloblastose aiguë avec hypergamma-globulinémie considérable et amyloïdose secondaire.

Nous avons relevé personnellement deux cas de dysglobulinémie parmi nos observations de lymphose et le cas de Mme REYS... que nous avons longuement développé à propos des érythromyéloses aiguës se rattache aussi à ce groupe. Signalons enfin l'observation de M. TERR... qui, hématologiquement, ne peut être classée dans aucun des chapitres précédents.

Ce malade, soigné par M. le Professeur REVOL, est atteint d'une affection d'allure hémorragique ayant débuté en 1948 par du purpura.

A l'entrée dans le Service en Avril 1955, les examens pratiqués donnent les résultats suivants :

Temps de coagulation supérieur à 20 minutes — Prothrombine à 63 % — Anémie à 2.250.000 — Leucocytose à 14.000.

Le foie, volumineux, ne présente à la ponction-biopsie qu'une réaction inflammatoire simple. La moelle contient 3,5 % d'éléments intermédiaires entre les érythroblastes et les plasmocytes.

Une électrophorèse sur papier effectuée en Janvier 1955 indique une élévation énorme de la fraction γ :

$$A = 24,7 \quad \alpha_1 = 1 \quad \alpha_2 = 7 \quad \beta = 5,3 \quad \gamma = 62$$

Ceci est confirmé par l'électrophorèse en cuve qui indique par ailleurs la mobilité 1,2 du pic anormal, le coefficient de dispersion étant de 0,257. A l'ultracentrifugation, on décele cinq constituants :

$$\begin{array}{lll} S_1 = 3,5 \text{ unités Svedberg} & S_2 = 6,34 & S_3 = 7,3 \\ & S_4 = 11,3 & S_5 = 18 \end{array}$$

Les constituants 3 et 4 sont très pathologiques, tandis que la cinquième fraction correspond peut-être à une macroglobuline.

Le malade réagit bien aux traitements et l'allure générale de l'affection reste bénigne.

Nous ne résumerons ici que très brièvement les propriétés des globulines pathologiques rencontrées parfois dans les dysglobulinémies malignes, mais caractéristiques surtout du myélome, une étude plus détaillée en étant faite dans la thèse de notre ami CHARVILLAT.

Rappelons que le terme de « paraprotéine » est parfois employé pour désigner ces protéines et montrer ainsi leur opposition avec les constituants normaux du sérum. Peut-être d'ailleurs le mot est-il trop précis pour la connaissance qu'on a dans nombre de cas de ces substances. Autant qu'on puisse actuellement s'en faire une idée, les anomalies peuvent porter :

a) Sur les caractéristiques électrophorétiques.

— La protéine anormale présente une mobilité qui ne rentre pas de façon précise dans un des groupes classiques de protéines normales.

— De plus, son aspect est le plus souvent très homogène, dessinant sur le diagramme un pic aigu à faible dispersion de la mobilité. Ceci n'est d'ailleurs pas absolument constant, même dans le plasmocytome.

— L'hyperglobulinémie affecte un caractère massif, qui, en pathologie, ne peut atteindre de pareils taux que dans le kala-azar.

— Enfin, l'image, très stable, n'est pas sensiblement modifiée par les divers traitements.

De tels aspects se rencontrent dans deux de nos lymphoses (N^{os} 23 et 24), dans un cas d'érythromyélrose (Mme REYS...) et chez le malade dont nous venons d'exposer brièvement le cas (M. TERR...).

b) La cryogélification est un autre aspect anormal du comportement de ces protéines. Elle a surtout été étudiée au cours du myélome (POLONOVSKI et DELBARRE) et il semble

que les cryoglobulines isolées dans cette affection soient des macroglobulines, voisines par ailleurs par leur composition en aminoacides de la protéine de BENCE-JONES.

Certains cas de cryogélification ont été aussi rapportés dans d'autres hémopathies malignes que le myélome (J. BERNARD). Nous n'en possédons pas d'exemple dans notre statistique personnelle.

Mais il semble que des cryogélifications aient pu être notées dans des processus non malins et dans des cas où les autres caractères des protéines sériques ne permettaient pas de parler de « paraprotéinémie » (kala-azar, paludisme, certaines viroses).

c) La macroglobulinémie, que traduit le diagramme d'ultra-centrifugation, est un aspect d'une grande importance. Il apparaît même essentiel à certains et ses relations fréquentes avec les phénomènes hémorragiques ont permis de parler de « macroglobulinémie hémorragique ».

Parmi nos observations personnelles, signalons le cas de Mme FAV... (lymphose N° 24) qui, à côté d'un constituant S_3 quantitativement anormal, présente un composant S_4 de mobilité 18,2 et qui correspond donc probablement à une macroglobuline. Chez M. TERR..., on trouve également des modifications importantes, ainsi qu'on l'a exposé plus haut. Par contre, dans le cas de Mme REYS..., on ne peut déceler d'anomalies notables du diagramme d'ultracentrifugation.

d) On ne détaillera pas ici les anomalies de comportement au relargage.

e) Enfin des perturbations de la constitution chimique proprement dite de ces protéines ont pu être mises en évidence, aussi bien au point de vue de la composition en aminoacides (nous avons dit plus haut la parenté existant entre certaines cryoglobulines et la protéine de BENCE-JONES) qu'en ce qui concerne la teneur en constituants glucidiques, les macroglobulines de WALDENSTROM étant très riches en polysaccharides et mucoprotéines (COSTE, JAYLE et DELBARRE).

L'interprétation de ces faits reste actuellement bien difficile : nous ne voulons pas envisager ici les problèmes communs avec ceux des dysprotéinémies du myélome, ceux de la genèse de ces protéines anormales (ces questions étant abordées dans la thèse de CHARVILLAT), mais seulement noter qu'il semble exister un certain nombre d'affections à signes hématologiques différents, mais unies par une anomalie sérique singulière. Ce doit être une raison pour ne pas considérer comme trop étroite la liaison entre le plasmocyte et la production de globulines anormales. Tout ce qu'on peut dire en l'état actuel de nos connaissances, c'est qu'une anomalie très particulière du métabolisme protéique peut s'associer à divers processus hématologiques qu'il importe de rapprocher.

B) Les anomalies quantitatives des constituants normaux.

Il importe avant tout de restreindre la valeur de ce titre. Il ne signifie qu'une chose, à savoir que les anomalies constatées, par les techniques actuellement utilisées, apparaissent seulement quantitatives ; il n'est pas impossible que le perfectionnement des méthodes d'investigation n'amène une révision de ce point de vue.

Parmi ces modifications, il en est de très banales, alors que d'autres, par leur importance ou leur groupement, individualisent de véritables syndromes plasmatiques ayant parfois une autonomie clinique.

1° Il existe tout d'abord un certain nombre de perturbations qui peuvent être considérées comme la réaction habituelle de l'organisme devant une agression.

Le type de ces altérations réside dans un abaissement de l'albumine et une élévation des α_1 et surtout des α_2 -globulines, auxquels s'associe souvent un accroissement plus ou moins net des γ -globulines. Très fréquentes, ces modifications ne prennent vraiment un caractère intéressant au point de vue diagnostique, sans qu'elles puissent pour autant en fournir une interprétation, que dans certaines maladies comme la granulomatose et les réticuloses malignes. Il semble bien qu'il existe dans ces affections un syndrome humoral très spécial caractérisé par une importante élévation des α_2 -globulines et des altérations du glucidogramme.

Nous avons, à titre de comparaison, étudié le comportement électrophorétique d'un cancer généralisé, d'un ostéosarcome, d'un sarcome d'Ewing et d'un mélanosarcome. Dans chacun de ces cas, on retrouve une augmentation nette des α_2 -globulines, et, chez l'un de ces malades, un glucidogramme montre la prédominance du pic correspondant aux α_2 . De telles perturbations sont d'ailleurs communes dans tous les états cancéreux ou paracancéreux. Pour de plus amples détails, on se reportera à la thèse de BOREL, inspirée par le Professeur agrégé CREYSSSEL.

En somme, un tel tableau n'aurait qu'un intérêt limité, n'était-ce sa valeur clinique dans la maladie de HODGKIN et surtout ses relations avec...

2° Les perturbations sériques de l'amyloïdose.

Nous ne rappellerons ici que les traits essentiels de la silhouette électrophorétique de la dégénérescence amyloïde : hypoprotéïnémie, élévation monstrueuse des α_2 -globulines, présence quasi exclusive de la fraction β des lipoprotéines, augmentation importante du pic des α_2 du glucidogramme. C'est presque uniquement dans la maladie de HODGKIN (le

myélome étant exclu) que l'on rencontre la complication amyloïdосique. Est-ce seulement parce que, des hémopathies malignes, la maladie de HODGKIN est une de celles qui évoluent le plus longuement ? Ce n'est pas un argument suffisant si l'on considère les très longues évolutions observées dans certaines lymphoses par exemple. On connaît aujourd'hui les relations entre l'hyperglobulinémie et la genèse de l'amyloïdose (POLI) ; peut-être la relative fréquence de la complication amyloïde dans la maladie de HODGKIN provient-elle du fait que cette affection est celle, parmi les hémopathies à longue évolution, qui donne le plus constamment des perturbations protéiques importantes. Mais on peut aussi se demander si le type particulier, encore bien superficiellement étudié, des perturbations sériques de la granulomatose maligne n'est pas à l'origine de cette fréquence. On ne peut manquer d'être frappé de l'existence de cas où les perturbations des globulines dans la maladie de HODGKIN sont très importantes, font redouter l'amyloïdose et régressent cependant. Il y a comme une évolution continue entre la maladie de HODGKIN avec tableau sérique grave et l'amyloïdose. Ne pourrait-on parler d'état pré-amyloïde dans certains cas ?

3° Un autre type d'altérations rencontrées dans les hémopathies malignes est l'hypergammaglobulinémie. Si l'on élimine les cas de dysglobulinémies malignes, il semble qu'on puisse interpréter certains de ces tracés à la lumière d'une sclérose hépatique liée à l'hémopathie ou encore d'une hyperplasie du système réticulo-endothélial. Quant au rôle de la plasmocytose médullaire, il ne nous paraît pas nettement établi.

Nous avons vu que c'est dans les réticuloses malignes et les réticulosarcomes que s'observe le plus fréquemment cette hypergammaglobulinémie. De telles perturbations peuvent se rencontrer aussi dans la myélose aleucémique ou les polyglobulies et nous en avons signalé cinq cas parmi nos 25 observations de lymphose.

4° Enfin nous insisterons plus particulièrement sur un aspect peu connu, semble-t-il, de l'électrophorogramme des hémopathies : l'agammaglobulinémie et l'hypogammaglobulinémie.

Elle se rencontre parfois dans les myélomes (cf. les observations n^{os} 4, 5, 8 et 9 de la thèse de CHARVILLAT) et dans certaines dysglobulinémies. Mais c'est surtout dans les lymphoses que s'observe une telle anomalie. Comment expliquer cet aspect électrophorétique, alors que, comme nous venons de le rappeler, les hypergammaglobulinémies ne sont pas rares dans les lymphoses. Il semble que l'on puisse risquer ici une comparaison. Tout comme un cancer de la thyroïde peut donner des manifestations d'hyperthyroïdie ou à

l'opposé d'hypothyroïdie suivant que l'hyperplasie porte sur des cellules sécrétantes ou sur des éléments non fonctionnels, de même une hyperplasie de la lignée lymphoïde pourrait se traduire soit par une hyper soit par une hypo ou même une agammaglobulinémie. Mais ceci présuppose une conception pathogénique qui est loin d'être solidement établie. On concèdera néanmoins que de telles perturbations électrophorétiques constituent un argument important en faveur de l'origine lymphoïde prédominante des γ -globulines.

II. — CORRÉLATIONS ENTRE L'ASPECT ÉLECTROPHORÉTIQUE ET L'ASPECT HÉMATOLOGIQUE ET CLINIQUE

Des tentatives ont déjà été effectuées, afin d'établir des corrélations entre les aspects électrophorétiques et les cadres anatomocliniques. C'est ainsi que, comme nous l'avons déjà vu, FRANZINI et ses collaborateurs distinguent dans les leucoses aiguës des formes à cellules souches présentant une hypergammaglobulinémie, des formes granuleuses dont le diagramme électrophorétique est sensiblement normal, des formes lymphoïdes enfin comportant une élévation modérée des α et β -globulines.

Une telle systématisation nous paraît un peu exagérée, en ce qui concerne les états de leucose aiguë. Cependant, considérant l'ensemble des hémopathies malignes, nous pouvons dire que :

— Les affections réticulaires (largo sensu) sont celles qui présentent les plus grosses altérations. Ces perturbations sont d'ailleurs variables, portant tantôt sur les α -globulines, tantôt, plus rarement, sur la fraction γ .

— Les affections myéloïdes comportent dans l'ensemble peu d'anomalies électrophorétiques.

— Les lymphoses enfin occupent une position spéciale : si le tracé peut être normal, il peut aussi comporter une diminution ou au contraire un accroissement des γ -globulines. Dans ce dernier cas, on pourrait se demander s'il ne s'agit pas d'une participation réticulaire.

CHAPITRE II

Valeur séméiologique de l'électrophorèse dans les hémopathies malignes

Il convient pour terminer de rechercher la place exacte que peut occuper l'électrophorèse dans le diagnostic et le pronostic des hémopathies malignes.

Si l'on excepte le cas du myélome multiple, l'électrophorèse n'a pas de valeur diagnostique véritable dans les hémopathies malignes, les modifications observées étant dans l'ensemble d'une assez grande banalité.

Cependant, on pourra reconnaître l'existence d'une dysglobulinémie maligne du type de celle décrite par J. BERNARD d'après l'aspect si caractéristique du protéinogramme et du glucidogramme.

De plus, le diagramme électrophorétique a malgré tout une certaine valeur d'appoint du point de vue clinique, car on sait l'importance des altérations constatées dans la granulomatose maligne.

Si l'on se place sur le plan du pronostic, l'intérêt des tracés électrophorétiques apparaît plus nettement.

Certaines perturbations peuvent laisser suspecter l'existence d'une complication. C'est ainsi qu'une hypergamma-globulinémie orientera vers la possibilité d'une sclérose hépatique surajoutée. Une agammaglobulinémie posera d'autre part le problème d'un manque de défense de l'organisme vis-à-vis des infections secondaires.

Mais c'est surtout sur la maladie de HODGKIN que se centre actuellement l'intérêt pronostique de l'électrophorèse. Le

tracé peut révéler l'existence d'un foyer profond évolutif demeuré méconnu ou encore laisser prévoir la survenue d'une récurrence. De plus nous redirons l'importance que peut prendre l'inspection des diagrammes électrophorétiques dans la découverte d'une dégénérescence amyloïde des viscères. Enfin l'étude des tracés successifs permettra de suivre l'évolution de la maladie et l'effet des divers traitements appliqués.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié, du point de vue électrophorétique, un ensemble de 173 observations d'hémopathies malignes correspondant à des malades soignés dans le service d'Hématologie et se répartissant de la façon suivante : 46 cas de maladie de Hodgkin, 22 réticulopathies malignes, 33 leucoses aiguës et érythromyéloses aiguës, 24 leucémies myéloïdes, 8 myéloses aleucémiques, 9 polyglobulies, 6 anémies aplastiques et 25 lymphoses.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

— Dans la maladie de Hodgkin, on relève une nette augmentation des α -globulines portant surtout sur la fraction α_2 , cet accroissement devenant monstrueux en cas d'amyloïdose. Le tracé électrophorétique paraît susceptible de permettre la détection des états préamyloïdes qui nous ont semblé d'une relative fréquence dans la granulomatose maligne.

— Dans les réticulopathies malignes, l'accroissement des α_2 -globulines est également le fait dominant, quelques observations se caractérisant toutefois par une forte hypergammaglobulinémie.

— Les lymphoses présentent dans la moitié des cas un tracé original consistant en une hypergammaglobulinémie massive ou au contraire une hypo ou même une agammaglobulinémie.

— Nous n'avons pas décelé de perturbation importante dans les leucoses aiguës et les myéloses.

— Les lipidogrammes effectués indiquent, dans la plupart des hémopathies malignes une nette tendance à l'augmentation des β -lipoprotéines, tandis que les glucidogrammes montrent un accroissement des deux premières fractions.

Si l'on tente de synthétiser les faits, on est amené à distinguer à côté des altérations spécifiques des dysglobulinémies malignes, qui comportent notamment la présence en quantité considérable d'une protéine à mobilité anormale, d'autres altérations de caractère non spécifique :

— L'élévation des α_1 et α_2 -globulines qui traduit la réaction habituelle de l'organisme devant l'agression et qui prend un intérêt tout particulier dans la maladie de Hodgkin.

— L'augmentation monstrueuse des α_2 -globulines dans l'amyloïdose.

— L'hypergammaglobulinémie par sclérose hépatique ou hyperplasie réticulaire.

— Enfin les hypo et les agammaglobulinémies rencontrées surtout dans les lymphoses.

Le Doyen,

H. HERMANN

Le Président de la Thèse,

P. CROIZAT

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 13 Octobre 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Nous nous sommes abstenu de toute référence concernant l'électrophorèse en général et l'aspect technique de la question, nous bornant à rechercher les données relatives à l'application de cette méthode aux hémopathies malignes.

- ANTWEILER. — Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Heidelberg, 19, (1952).
- ARENDS (T.), COONRAD (E. V.), RUNDLES (R. W.). — The serum proteins in the Hodgkins disease and in the malignant lymphoma. *Am. J. Med.*, **16**, 833, (1954).
- BARBAGALLO-SANGIORGI (G.), CAJOZZO (A.). — Il comportamento elettro-foretico delle sieroproteine nelle malattie del sangue e degli organo emopoietici. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, **29**, 19, (1953).
- BENHAMOU (E.), POLONOVSKI (J.). — Electrophorèse sur papier. Applications cliniques. *Ann. Biol. Clin.*, **11**, 81, (1953).
- BENHAMOU (Ed.), PUGLIESE (J.). — Electrophorèse dans les maladies du sang et des organes hématopoïétiques. *Paris Méd.*, **39**, 237, (1949).
- BERNARD (J.), INCEMAN (S.), ZARA (M.), CHRISTOL (D.). — La dysglobulinémie maligne hémorragipare. *Revue d'Hématologie*, 264, (1952).
- BEYREDER (J.), RETTEMBACHER-DAUBNER (H.). — Die Serumprotein bei erkrankungen des lymphatischen Apparats. *Weiner Ztschr. für inn. Med.*, **9**, 323, (1953).
- BING (J.). — Further Investigations on Hyperglobulinemia. *Act. Med. Scand.*, **103**, 4, (1940).
- BING (J.), PLUM (P.). — Serum Proteins in Leucopenia. *Act. Med. Scand.*, **92**, 4, (1937).
- BLADES (N. A.). — Un cas de cryoglobulinémie avec myélomatose multiple. *Brit. Med. Journal*, 4699, 169, (1951).
- BOREL (R.). — Contribution à l'étude de certains facteurs étiologiques dans les néoplasmes des voies aërodigestives supérieures. *Thèse Méd. Lyon*, (1953).
- BOULET (P.), SERRE (H.), MIROUZE (J.), BARJON (P.). — Myéloblastose sub-aiguë avec protéinurie massive et anurie terminale. Découverte nécropsique d'une amylose hépatosplénique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **29**, 936, (1953).

- BROWN (R. K.), READ (J. T.), WISEMAN (B. K.), FRANCE (W. G.). — The electrophoretic analysis of proteins of the blood discreasias. *J. Lab. Clin. Med.*, **33**, 1523, (1948).
- BURKEL. — Beitrag zur Kenntniss der Hyperproteinämie. *Ztschrf. Klin. Med.*, **127**, 552, (1945).
- BURLoux. — La fibrinémie dans les affections diffuses et chroniques du système réticuloendothélial. *Thèse Médecine Lyon*, (1955).
- CERVERA, PODESTA. — La amyloidosis generalisada en la enfermedad de Hodgkin-Paltauf, Sternberg. *Prensa Medica Argentina*, **33**, 2082, (1946).
- CHARVILLAT (L.). — Contribution à l'étude biochimique du Myélome multiple et des Dysprotéinémies. *Thèse Lyon*, (1955).
- COSTE (F.), JAYLE (M. F.), DELBARRE (F.). — Modifications de la formule glycoprotéique du sérum au cours du myélome. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **66**, 450, (1950).
- CREYSSSEL (R.), MOREL (P.), CROIZAT (P.). — Une hémopathie maligne complexe avec dysprotéinémie. *Sang*, **26**, **4**, 392, (1955).
- CROIZAT (P.), CREYSSSEL (R.), MOREL (P.), MORNEX. — Amyloïdose généralisée au cours de la maladie de Hodgkin. *Sang*, **26**, **4**, 386, (1955).
- CROUZON (O.), BERTRAND (I.), LEMAIRE (A.). — Sur un cas de maladie de Hodgkin avec participation splénique et dégénérescence amyloïde du foie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, **51**, 760, (1927).
- DAHLIN. — Primary amyloidosis with reports of six cases. *Am. J. Clin. Path.*, **25**, 105, (1949).
- DELMON (G.), BLANQUET (P.), BABIN (R.). — La microélectrophorèse sur papier chez les cancéreux. *Ann. Biol. Clin.*, **12**, **1**, 2, 46, (1954).
- ENSELME (J.). — Séméiologie électrophorétique des protéines du plasma sanguin. *Lyon*, 1955.
- EVANS (R. W.). — The antibody response in cases of radiation lymphopenia, and in the reticuloses. *J. Path. Bact.*, **60**, 123, (1948).
- FIESSINGER, GAULTIER, LAMOTTE. — Lymphogranulomatose maligne avec anémie et ictère terminal hémolytique et hépatique. Dégénérescence amyloïde à prédominance hépatique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **57**, 40, (1941).
- FINE (J. M.), VINCON-ALRIQ (Mme), EYQUEM (A.), GROULADE (J.). — Contribution à l'étude électrophorétique du sérum en cours des maladies du sang et des organes hématopoïétiques. *Presse Méd.*, **62**, 1043, (1954).
- FRANZINI (C.), CAMPANINI (H.), PERONE (A.). — Les modifications de la protidémie dans les leucoses aiguës. *Schw. Med. Wochsch.*, **38**, 900, (1955).
- GALIMARD (J. E.), REVOL (J.). — Electrophorèse et maladies. *Méd. et Lab.*, **36**, 273, (1954).
- GIGANTE (D.), ROSSI-ESPAGNET (A.), CAPONE (M.), MARINONI (G. F.). — Studi sulle proteine del siero nelle emopatie maligne. *II Progr. Med.*, **18**, 545, (1954). — **21**, 641, (1954). — **23**, 705, (1954). — **8**, 225, (1955).
- ITELSON (I.). — La valeur de la réaction au Cadmium pour la clinique dans les maladies du sang. *Sang*, **22**, **4**, 336, (1951).

- JAYLE (M. F.), BADIN (J.). — Intérêt clinique de la formule protéique du sérum sanguin. *Concours Méd.*, 73, 3, 4285, (1951).
- JOHANSEN (H.). — The Relationship between Plasma Proteins and Bone Marrow tumors. *Act. Med. Scand.*, 82, 276, (1934).
- JUSTIN-BESANCON (L.), LAMOTTE (M.), LAMOTTE-BARAILLON (S.), BAULIEU (E.), BOUSSIER (G.). — Les protides du sérum dans la maladie de Hodgkin. *Sem. Hôp., Ann. Recher. Méd.*, 2, 63, (1955).
- KEILHACK (H.). — Die Hyperproteinaemie und Hyperglobulinaemie als Symptome einer chronischen aleukaemischen Myelose. *Folia Haem*, 55, 406, (1936).
- KUENTZ (M.). — Etude statistique, clinique et thérapeutique de la granulomatose maligne (à propos de 170 observations). *Thèse Méd. Lyon*, (1955).
- KUNKEL (H. G.). — Estimation of alterations of serum gamma globulin by a turbidimetric technique. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 63, 217, (1947).
- LENTINI (S.), POLIMENI (R.). — Immunità protici sierici e quadre lococitarie nel granuloma maligno. *Policlinico*, 59, 1, 35, 71, (1952).
- LONGSWORTH (A. G.), SHEDLOVSKY (T.), MAC INESS (D. A.). — Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum plasma. *J. Exp. Med.*, 70, 399, (1939).
- MASSE (L.), BISERTE (G.). — L'électrophorèse différentielle des protéines sériques. *Sem. Hôp.*, 67, 2168, (1948).
- NITSCH (G. A.), COHEN (P. P.). — Serum proteins changes in myelogenous and lymphatic leukemias and Hodgkin's disease. *Blood*, 2, 363, (1947).
- OLHAGEN (B.). — On the correlation between the electrophoretic pattern and certain simple globulin reactions of human serum. *Acta Med. Scand. suppl.*, 196, 748, (1947).
- PAGLIARDI (F.), VITELLI (A.). — Studio comparativo delle caratteristiche colloido-proteiche del plasma nel linfogranuloma maligno e in altre linforeticulopatie. *Arch. Maragliano Pat. e Clin.*, 6, 6, 1089 (1951).
- PAOLINO (W.), ZAMBELLI (E.). — Sull'origine delle proteine plasmatiche. *Arch. Se. Med.*, 72, 105, (1941).
- PERLZWEIG, KOUDRITZER, BRUCH. — The solubility precipitation patterns of the serum proteins. *Proc. Amer. Soc. Biol. Chem.*, 112, (1938).
- PETERMAN (M. L.), KARNOFSKY (D. A.), HOGNESS (K. R.). — Electrophoretic Studies on the plasma proteins of patients with neoplastic disease, Lymphoma and leukemias. *Cancer*, 1, 109, (1948).
- POLI (E.). — Fisiopatologia e clinica del protidoplasma. Milan, (1951).
- POLI (E.), TERRONI (R.). — Ricerche sull'emoprotidogenesi midollare in condizione patologiche. *La Clin. Led. It.*, 5, 543, (1940).
- RIVA (G.). — Leukämie unter dem Bilde einer systematisierten knochenkrankung. *Hevetica Med. Acta*, 16, 357, (1949).
- QUATTRIN (N.), DINI (E.), PICCOLI (P.). — Le Porpore con ipergammaglobulinemia e la macroglobulinemia emorragica. Studio semiologico differenziale e patogenico. *Minerva Med.*, 46, 51, (1955).

- ROSENBLATT. — Amyloidosis and amyloid nephrosis. *Am. Jr. Med. Sc.*, **186**, 558, (1933).
- ROSSIER (Ph.), SPUHLER (O.). — Beitrag zur grossfollikulären Lymphoblastom, Brill Symmers Krankheit. *Schw. Med. Wochsch.*, **78**, 1246, (1947).
- ROTTINO (A.), SUCHOFF (D.), STERN (K. G.). — Electrophoretic Studies of serum in Hodgkin's disease. *J. Lab. Clin. Med.*, **33**, 624, (1948).
- RUOL (A.), ZERMAN (A. M.), FRANCA (F.). — Comportamento di alcune reazioni di « labilità colloidale » nelle emopatie. *Arch. Sc. Med.*, **97**, 137, (1954).
- SELIGMANN (M.), BERNARD (J.). — Quelques données apportées par l'électrophorèse du sérum en hématologie. *Gazette Méd. France*, **61**, 543, (1954).
- SHEDLOVSKY (T.), SCUDDER (J.). — A comparison of erythrocyte sedimentation rates and electrophoretic patterns of normal and pathological human blood. *J. Exp. Med.*, **75**, 119, (1942).
- STEPHANOVITCH (P.). — Microélectrophorèse sur papier des protéines sériques. *Gaz. Méd. France*, **62**, 775, (1955).
- SWAHN (B.). — Studies on blood lipid. *Scand. Journ. of Clin. and Lab. Invest.*, **5**, suppl., 9, (1953).
- TEILUM (G.). — Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis (para myloidosis) in reticuloendothelial system in Boeck sarcoid and others conditions. *Ann. J. Path.*, **24**, 389, (1948).
- TIZZANI (R. J.). — Microélectrophorèse sur papier du sérum de l'adulte normal (glyco et lipoprotides). Etude statistique. *Thèse Méd. Lyon* (1955).
- VINÇON-ALRIO. — Etude électrophorétique du sérum au cours des maladies du sang. *Thèse Méd. Paris*, (1954).
- WALDENSTROM (J.). — Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia. A new syndrome? *Acta Med. Scand.*, **117**, 216, (1944).
- WUHRMANN (F.). — Zentral bedingte Hyper und Dysproteinaemie als Fehldiagnose. Ihre Richtigstellung als Lymphosarkom und Auswertung. *Schw. Med. Wochsch.*, **74**, 771, (1944).
- WUHRMANN (F.), LEUTHARDT (F.). — Takatareaktion und Bluteiweissfraktionen. *Klin. Wochenschrift*, **17**, 1409, (1938).
- WUHRMANN (F.), WUNDERLY (Ch.). — Die Bluteiweisskörper des Menschen, Basel, (1952).
- WUNDERLY (C.), WUHRMANN (F.). — Die Cadmium Reaktion im Blutserum. *Schw. Med. Wochsch.*, **75**, 1128, (1945).
-

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	11
MÉTHODES D'ÉTUDE	13
 <i>PREMIÈRE PARTIE</i>	
CHAPITRE I. — <i>Etude électrophorétique de la maladie de Hodgkin</i>	15
I. La maladie de Hodgkin en dehors des complications amyloïdes	15
II. L'Amyloïdose dans la maladie de Hodgkin.	24
CHAPITRE II. — <i>Les Réticulopathies malignes</i>	35
CHAPITRE III. — <i>Leucoses aiguës</i>	43
Erythromyéloses aiguës	46
CHAPITRE IV. — <i>Myéloses et Syndromes apparentés</i>	51
I. Leucémies myéloïdes	51
II. Myéloses aleucémiques	53
III. Polyglobulies	54
VI. Anémies aplastiques	55
CHAPITRE V. — <i>Lymphoses et Syndromes apparentés</i> ...	61

DEUXIÈME PARTIE

Pages

CHAPITRE I. — <i>Essai de systématisation et d'interprétation des aspects électrophorétiques rencontrés dans les hémopathies malignes</i>	69
CHAPITRE II. — <i>Valeur séméiologique de l'électrophorèse dans les hémopathies malignes</i>	77
CONCLUSIONS	79
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	81

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX — J. PATESSIER.
